

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

UNIDAD DE POST-GRADO

**Estudio comparativo de la acción gastroprotectora del
Plantago major y el omeprazol sobre la gastritis inducida
por la administración de ketorolaco en dosis usuales en
la terapia analgésica-antiinflamatoria estomatológica.**

TESIS

Para optar el Título de Cirujano Dentista

AUTOR

William Henry Chirri Trevejos

Lima – Perú

2013

*A mi familia, por todo el apoyo que me han
dado y lo que me han enseñado en la vida.*

*A mis abuelos Artemio, Josefina, Hugo y
Pilar. Por todo el cariño y amor que me han
dado.*

*A Miguel Hernán Terán Alegria. Descansa
en paz querido amigo y hermano.*

Agradecimientos

Al Mg. Miguel Rodriguez Alfaro, por sus conocimientos, apoyo y gran colaboración; sin los cuales no hubiese podido realizar este trabajo.

Al CD. Tulio Adbuhadba Hoyos, Por su apoyo y gran colaboración para la realización este trabajo.

A los miembros del jurado Mg. Romel Arnaldo Watanabe Velásquez y la Blga. Elba Martinez Cadillo, docentes de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Mayor de san Marcos, por sus oportunos alcances y el interés mostrado en la presente investigación.

Al Dr. César Arroyo, docente del departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad nacional Mayor de San Marcos, por su desinteresada colaboración en la obtención del extracto alcohólico del *Plantago major*.

Al Dr. José Ernesto Raez Gonzalez, docente del departamento de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, por su labor en la obtención del examen patológico, además de las fotos en microscopio óptico.

INDICE

INTRODUCCIÓN	6
MARCO TEÓRICO	8
Antecedentes.....	8
Bases teóricas.....	13
<i>Plantago major</i>	13
Ketorolaco	15
Omeprazol	22
Patología del estómago	26
Planteamiento del problema	33
Justificación	34
Objetivos de la Investigación	35
Hipótesis	35
METODOLOGÍA	36
Tipo de estudio	36
Población y muestra	36
Operacionalización de variables	37
Materiales	38
Métodos	39
Procedimientos y técnicas	39
Recolección de datos	41
RESULTADOS	42
DISCUSIÓN	51

CONCLUSIONES	56
RECOMENDACIONES	57
RESUMEN	58
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
ANEXOS	65

Introducción

En la práctica odontológica es necesario el hacer usos de diversos fármacos, como son antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), corticoides, etc. Ya sea en terapia pre o posoperatoria dentro de este grupo de fármacos, los AINES son los más utilizados, esto debido a sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias principalmente. Estos fármacos, de acuerdo al tiempo en el cual son consumidos, producen diferentes efectos adversos; algunos son gastrolesivos, hepatotóxicos o nefrotóxicos, pero principalmente la gastrolesividad es el efecto adverso predominante de estos fármacos, que puede presentarse como gastritis y posteriormente úlcera.

Existen muchos reportes de casos de gastritis y úlcera gástrica causada por el uso indiscriminado de los AINES. Por esto, es necesario que el prescriptor tenga conocimiento de los efectos adversos de cada uno de los fármacos que receta y además disponga de alguna alternativa con el fin de eliminar o disminuir enormemente los efectos adversos que estos producen.

Se sabe que el ketorolaco es uno de los principales AINES prescritos para paliar el dolor y la inflamación de los pacientes sometidos a una intervención quirúrgica estomatológica; pero en muchas investigaciones se afirma que el ketorolaco tiene como uno de sus efectos adversos principales la gastrolesividad, lo cual es perjudicial para el paciente tratado con un esquema terapéutico basado en varios días de administración del fármaco; pero aun así, en muchos casos es necesario la administración de éste por un tiempo prolongado.

En odontología los esquemas terapéuticos postoperatorios muchas veces están dentro de los 3 a 5 días postoperatorios, con la administración de estos fármacos 2 ó 3 veces al día, lo cual puede desencadenar en el paciente algún tipo de lesión gástrica ya sea de manera superficial o profunda. Debido a esto se plantea una alternativa natural para eliminar el efecto adverso gastrolesivo de los AINES.

Se plantea en este trabajo, la actividad gastroprotectora del extracto alcohólico de *Plantago major* comparado con la actividad del Omeprazol, el

cual es un gastroprotector por excelencia. Existen diversas investigaciones que le atribuyen ciertos potenciales gastroprotectores a esta planta que además se puede encontrar con facilidad en el territorio peruano.

Marco Teórico

Antecedentes

Dávalos y Bustamante (2008); realizaron la comparación de efectividad gastroprotectora de extractos de *Plantago major*, tanto el acuoso como el etílico en comparación con el omeprazol, en ratas, mientras que las lesiones gástricas fueron producidas por etanol absoluto a la dosis de 1ml por animal, dando como resultado que el extracto acuoso de *Plantago major* tiene menor efecto gastroprotector que el extracto etanólico y el omeprazol; mientras que el extracto etanólico y el omeprazol tienen una actividad gastroprotectora similar. ⁽¹⁾

Lagarto y col. (1999); Realizaron una investigación experimental para determinar el nivel de toxicidad del extracto alcohólico de plantas medicinales administradas por vía oral, además de la dosis letal media del extracto alcohólico del plantago mayor administrado por esta vía en ratas. Dando como resultado que el extracto alcohólico de plantago mayor se clasificó en el grupo de los extractos no tóxicos, ya que se determinó que su dosis letal media es de 7488.6mg/kg. ⁽²⁾

La Escuela Andaluza de Salud Pública (2005); Realizó una revisión sobre el efecto gastrolesivo de los AINES, en donde se nombran los tipos de lesiones que aparecen en la pared gástrica durante el consumo de estos fármacos. Las primeras son las petequias, las cuales aparecen minutos después de la ingesta del AINE y usualmente cicatrizan espontáneamente a las 24h; el segundo, las erosiones, las cuales se extienden al interior de la mucosa con una lesión de 2 – 3mm de diámetro, el tercero, las úlceras, las cuales son definidas como lesiones mayores tienen un diámetro mayor a 5mm. Dentro los AINES con mayor actividad gastrolesiva se incluye al Ketorolaco. ⁽³⁾

Sabag y col. (2010); Compararon fitomedicamentos a base del *Plantago major* para determinar la actividad gastroprotectora de cada una de ellos,

dentro de estos fitomedicamentos se encuentran el extracto etanólico, acuoso, metanólico y hexánico, los cuales fueron comparados en actividad gastroprotectora con el omeprazol. Se consideró una relación entre el número de lesiones y el grado de la lesión producidas por el agente ulcerogénico y el porcentaje de actividad gastroprotectora del fitomedicamento para hallar los resultados de efectividad, con la cual dio como resultado que el extracto etanólico llega a tener una actividad gastroprotectora muy similar a la del omeprazol frente a las lesiones gástricas. ⁽⁴⁾

González y col. (2002); Realizaron un estudio donde se resaltaron los efectos adversos altamente letales de los AINES como la hemorragia digestiva. Esto es, se señaló, por cierta afinidad hacia la ciclooxigenasa-1 de algunos AINES tanto o más que hacia la ciclooxigenasa-2. La ciclooxigenasa-1 o también llamada isoforma constitutiva se encuentra en mayor proporción en el trato gastrointestinal, riñón, células endoteliales y plaquetas. Se consideró que la inhibición de la ciclooxigenasa indistintamente de ciclooxigenasa-1 o ciclooxigenasa-2 es lo que le da a los AINES cierto carácter gastrolesivo. Dentro de los AINES considerados con mayor actividad gastrolesiva están el ketorolaco y el naproxeno. ⁽⁵⁾

Luize y col. (2002); Realizaron una investigación debido a los altos efectos colaterales causados por la ingesta de AINES, los cuales se atribuyen a su inespecificidad de afinidad hacia la ciclooxigenasa-2, donde el objetivo principal de dicha investigación fue nombrar las más recientes evidencias clínicas y experimentales de los AINES, dando como resultado la gastrolesividad de estos. ⁽⁶⁾

Gené y col. (2009); Realizaron un estudio donde señala que la ciclooxigenasa-1 se relaciona mucho con la estructura glandular del estómago, mencionando que esta enzima se encuentra dentro de la estructura de la mucosa gástrica, estando íntimamente envuelta en la prevención contra erosiones y ulceraciones. Agregó que los AINES convencionales se encuentran relacionados con el alto riesgo de daño de la mucosa gastrointestinal, dentro de los cuales se encuentran las erosiones y

las úlceras; además de las complicaciones como sangrado gastrointestinal, perforación y obstrucción. El probable mecanismo para tal toxicidad es la inhibición de la actividad de la isoforma ciclooxygenasa-1, la cual produce las prostaglandinas citoprotectoras PGE_2 y PGI_2 ; ya que estas son las responsables de la manutención de la integridad de la mucosa gástrica, reducen la secreción del ácido, aumentan la secreción de bicarbonato y mejoran el flujo sanguíneo en la microcirculación de la mucosa. ⁽⁷⁾

Martin y col. (2005); Asociaron el ketorolaco a los efectos adversos de los AINES, tales como la ulceración, el sangrado gastrointestinal y la alteración de la función plaquetaria. Realizaron pruebas en seres humanos para ver la afinidad del Ketorolaco hacia la ciclooxygenasa, dando como resultado que el ketorolaco tiene más afinidad por la ciclooxygenasa-1 lo cual le da el carácter gastrolesivo a dicho fármaco, ya que inhibe la función de producción de prostaglandinas citoprotectoras. ⁽⁸⁾

Gómez y col. (1997); Por otro lado, señalaron que el omeprazol como agente gastroprotector, presenta una acción inhibitoria frente a la secreción ácida gástrica, pertenece a la familia de los fármacos inhibidores de la bomba de protones, ya que al inhibir a la enzima ATPasa, se infiere que el omeprazol puede reducir la acidez intragástrica además de mantener el pH superior a 6. ⁽⁹⁾

Arroyo y Lanas (2005); Ejecutaron un estudio en 220 pacientes con úlcera péptica donde se le administró omeprazol a un grupo, dando como resultado una significativa reducción de la persistencia de las lesiones ulcerosas en comparación con un grupo placebo, además de la reducción de recidivas, en este trabajo se da al omeprazol como una de las alternativas para la úlcera péptica. ⁽¹⁰⁾

Olmedo y col. (2002); Determinaron que a pesar de la información que se encuentra sobre la efectividad y seguridad de los AINES en el dolor dental, en general post operatorio los cuales son tratados con dosis única, la mayoría de los pacientes requiere seguir tomando analgésicos durante varios días después del procedimiento. Además varios autores afirman que

en los estudios de dosis múltiples de AINES se observan mejor los efectos adversos de estos fármacos. En el ketorolaco por ejemplo, se presentó aumento de la frecuencia de somnolencia y molestias gástricas, a pesar de que se administró por dos días. ⁽¹¹⁾

Granados y col. (1995); Ejecutaron un estudio para evaluar la relación entre las propiedades farmacocinéticas y el efecto analgésico del ketorolaco en ratas, el cual fue administrado por vía oral, con la cual se determinó la dosis con efecto analgésico - antiinflamatorio en ratas y fue de 5,6mg/Kg. Ésta fue determinada por cromatografía líquida, se fue evaluando el efecto analgésico - antiinflamatorio con el transcurrir del tiempo además de la recuperación de los movimientos normales de la zona afectada. Una conclusión importante dentro del estudio fue que el efecto del ketorolaco depende de la concentración en sangre, mas no, de la cantidad administrada. ⁽¹²⁾

Salvatierra y col. (2006); Determinó en la realización de un estudio sobre hemorragias digestivas causadas por AINES, en Lima metropolitana en el año 2004, reporta un aumento de casos en comparación con el número de casos obtenidos en otro estudio de 1997. De los 117 pacientes con hemorragia digestiva el 54% refirió haber consumido AINES; esta cifra es alta y supera el rango de 10 a 40% reportada en estudios anteriores. ⁽¹³⁾

Aguirre y Perez (2008); Postularon que en el manejo farmacológico del dolor dental existen muchas alternativas de AINES, dentro de ellos el ketorolaco, el cual es uno de los AINES también administrados por vía parenteral, con lo cual consideraron que sus efectos adversos disminuyen; además la disponibilidad de estos AINES han mejorado significativamente el dolor postoperatorio en odontología; dieron a conocer también que antes del desarrollo y comercialización de los AINES los dentistas tenían acceso a analgésicos de menos efectividad como el acetaminofén; sin embargo, cuando los AINES actuales son prescritos por varios días, 5 o más días, los riesgos gastrointestinales y toxicidad aumentan; esto se da en algunos casos de terapias postoperatorias. ⁽³²⁾

Frisancho (1997); Realizó un estudio en base a la relación de uso de los AINES y la gastrolesividad; esto debido, al uso indiscriminado de los fármacos. Se determinó que el porcentaje de prevalencia de lesiones gástricas y duodenales relacionadas a AINES fue de 15 a 20%; de los cuales más del 50% cursan de manera asintomática produciéndose hemorragias, y perforación en un porcentaje de 1 a 3%. (34)

Kuramoto y col (2011); Ejecutó un estudio prospectivo controlado comparativo en relación con el omeprazol realizado en voluntarios sanos. Los sujetos se dividieron en dos grupos de 16 personas cada uno: el grupo 0 recibió diclofenaco (75 mg/día) y omeprazol (10 mg/día); el grupo 1 recibió diclofenaco (75 mg/día) e irsoglandina (4 mg/día). Se realizaron endoscopia y un estudio de cápsula endoscópica al inicio y al final del tratamiento. También se efectuaron exámenes de laboratorio, sangre oculta en heces y nivel fecal de calprotectina. No hubo diferencia significativa en las lesiones del esófago, estómago y duodeno, pero en el intestino delgado la irsoglandina demostró un menor número de lesiones respecto del omeprazol. (44)

Bases teóricas

Plantago major (14, 15, 16)

El *Plantago major* es una herbácea perenne, de tallos subterráneos no ramificados. Popularmente es conocida como “llantén común” o “llantén grande”. Por ser una planta de fácil localización, no se cultiva, se considera una maleza.

El *Plantago major* posee un potencial de comercialización enorme, gracias a sus propiedades antiinflamatorias, antibacterianas, antiulcerogénicas, astringentes y antihemorrágicas; también como cicatrizante de heridas, tanto internas como externas.

Descripción taxonómica y su ciclo de vida

Plantago major es una planta que pertenece a la división Magnoliópsida, clase Magnoliópsida, orden Plantaginales y a la familia Plantaginaceae.

Plantago major es una hierba perenne que desarrolla su ciclo de vida entre seis y siete meses. Posee una altura entre los 15cm a 30 cm; sin embargo, su longitud puede variar según sus distintos hábitats de crecimiento.

El tallo del *Plantago major* es una rizoma corto de color amarillo, el cual puede llegar a medir 15cm de longitud de una planta adulta. Por otro lado las raíces son blancas y de tamaño uniforme, surgen del tallo subterráneo, las hojas son largas, ovaladas, de color verde claro y se unen al tallo por un largo pecíolo; posee aproximadamente 50 cm de longitud y un ancho de 20cm en plantas adultas. Nacen al ras del suelo en forma de roseta y se desarrollan verticalmente. Presentan un margen liso o denticulado, además de una nervación paralela con tres u ocho venas. Los pecíolos son lisos y miden alrededor de 15cm.

La floración ocurre entre mayo y octubre en zonas templadas. Presenta una inflorescencia tipo espiga, cuya mitad superior se recubre de pequeñas

flores. Las flores poseen una coloración café – verdosa; su corola es amarilla y muy pequeña (unos 3mm de diámetro); por otra parte, las anteras son de color lila al inicio, y luego se vuelven amarillentas. Los pedúnculos florales nacen del mismo punto de donde arrancan los pecíolos y son de mayor longitud.

Plantago major es polinizada por el viento. El fruto es una pequeña cápsula que, cuando madura, se abre transversalmente dejando caer las semillas que contiene. Se producen más de 20000 semillas por planta, éstas tienen forma ovalada, tamaño muy reducido y un ligero sabor amargo; se localizan de 8 a 16 semillas por cápsula. Con el clima húmedo, las semillas se vuelven pegajosas, lo que provoca que se adhieran a los animales y, de ésta manera, logran dispersarse. El endospermo presenta la mayor parte de la semilla y cubre completamente el embrión; las células del endospermo están constituidas por gruesas paredes de celulosa, cuyo lumen celular contiene proteínas y gran cantidad de aceites.

Ubicación geográfica

Plantago major es originaria de Europa y Asia. Se ubica en regiones con climas templados y fríos, no demasiado calurosos. Se encuentra distribuida en casi toda Europa, África del Norte, Asia occidental y América del Norte; en América Latina, desde México hasta Colombia, Incluyendo Costa Rica. Es una planta muy común y fácil de hallar en zonas de pastos, laderas, cerca de cultivos y en los bordes de caminos.

Compuestos químicos, propiedades medicinales y uso potencial

Las investigaciones realizadas sobre *Plantago major* han revelado la presencia de mucílagos, pectinas, flavonoides, taninos y un glucósido cromogénicoiridoide denominado aucubósido (aucubina) y otro glucósido llamado catapol. Tanto las hojas como las flores y el tallo poseen el glucósido aucubina.

Plantago major cuenta también con sustancias como: Ácido salicílico, sales minerales de potasio y zinc. Además, rutina, alcaloides (noscapida),

esencias, resinas, esteroides, bases aminadas y compuestos azufrados. Igualmente, posee ácidos-fenoles y una lactona (loliolida) o digiprolactana, entre otros.

Las hojas contienen sustancias con propiedades antiinflamatorias, algunas ya mencionadas, como plantamajosida, baicaleína, hispidulina, aucubina, ácido ursólico y ácido oleanólico. La cadena larga de alcoholes primarios presentes en la cera de las hojas ayuda a curar las heridas superficiales.

Entre los ácidos fenólicos se encuentran los ácidos p-hidroxibenzoico, siríngico, gentísico, caféico, ferúlico y p-hidroxifenilacético. También entre los mucílago se localizan compuestos polisacáridos del tipo glucomanano, ramnogalacturano y arabinagalactano; además de arabogalectano y carotenos. Del mismo modo, cuenta con diversos flavonoides tales como apigenina, luteolina y escutellarina.

Compuestos como acteosida y plantamajosida poseen propiedades antibacteriales; ciertos flavonoides y el ácido caféico cuentan con propiedades antioxidantes. Los polisacáridos pépticos han resultado ser efectivos contra úlceras y por sus actividades inmunoestimuladoras.

El *Plantago major* tiene distintas propiedades algunas de ellas son: Antiinflamatorias, astringentes, inhibe la acidez de la secreción gástrica, presenta propiedades hemostáticas, ya que incrementa la coagulación de la sangre en heridas, evitando hemorragias; favorece la cicatrización.

Ketorolaco (17, 18, 19, 20, 21)

El ketorolaco pertenece a la familia de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), dentro de la subclasificación de arilpropiónicos. A este grupo pertenecen otros AINES ampliamente utilizados como el naproxeno, el ibuprofeno, el ketoprofeno. El ketorolaco comparte las siguientes características estructurales con los fármacos de su tipo. Grupo de ácido carboxílico el cual se une al sitio de acción; grupo fenilo y estructura plana conformada por un nitrógeno que le confiere estabilidad en la unión a la

ciclooxigenasa (COX), complejo enzimático sobre la que actúa, como el resto de los AINES.

Como AINES clásico que posee también efecto antitérmico, aunque no se utiliza con tal fin, presenta una moderada eficacia antiinflamatoria, inhibe la agregación plaquetaria y promueve la ulceración gástrica. Por vía IM, la eficacia de 30mg es comparable con 10mg de morfina pero, a diferencia de esta, la acción analgésica apenas aumenta con dosis superiores. Su acción analgésica se debe probablemente a la inhibición periférica de la síntesis de prostaglandinas, aunque se postula también que puede liberar ligandos endógenos del receptor K-opioide.

La ciclooxigenasa es una enzima que cuenta con dos isoformas diferentes (COX-1 y COX-2) y es responsable de sintetizar prostaglandinas (PG) a partir del ácido araquidónico. Los tejidos en los que cada isoforma se expresa son diferentes: La COX-1 forma parte constitutiva de la mayoría de las células en el organismo, entre las que se destacan las células parietales, cardíacas, renales y epiteliales y tiene como finalidad sintetizar PG protectoras de la mucosa gástrica, de la homeostasis electrolítica en casos de hipovolemia, PG involucradas en la vasodilatación y las facilitadoras de agregación plaquetaria. Por otro lado COX-2 además de ser constitutiva en menor cantidad, también es inducida por los procesos inflamatorios, ya que además de la síntesis de prostaglandinas, es catalizadora de la producción de prostaciclina y tromboxanos responsables de la regulación vasoconstricción/vasodilatación, fibrinólisis, sensibilización de receptores nociceptivos periféricos y otros eventos que ocurren durante la inflamación. El ketorolaco, al no ser selectivo para alguna de las isoformas, inhibe tanto la formación de PGs pro-inflamatorias y PGs en nociceptores periféricos (antiinflamación y analgesia: Efectos farmacológicos deseados) como la producción de PG “protectoras” provenientes de COX-1. Este fenómeno explica muchos de los efectos adversos secundarios a la administración del ketorolaco.

Se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad superior al 80%, aunque los alimentos ricos en grasa retardan su absorción; el t_{max} por esta

vía es de 30 – 40min, y de 40 – 50min por vía IM. Atraviesa mal la barrera hematoencefálica (0.2% de las concentraciones plasmáticas). Se une intensamente a proteínas plasmáticas (99%) y su semivida de eliminación es de 4 – 6horas en adultos jóvenes, algo mayor en ancianos y aumenta claramente si existe insuficiencia renal (10 -18horas). Se metaboliza parcialmente (<50%) en el hígado por glucuronidación e hidroxilación, y se elimina por el riñón (91%; un 50 – 60% como producto activo).

En cuanto a su distribución, Ketorolaco se une a proteínas plasmáticas en un 99%, sin embargo esta unión es débil, por lo que el uso concomitante de cualquier otro AINES puede desplazar al ketorolaco, incrementando la concentración plasmática de fármaco libre y potenciando los efectos adversos gastrointestinales. Una vez que el ketorolaco ha alcanzado el torrente sanguíneo, el fármaco se metaboliza vía hepática derivando en metabolitos inactivos, por conjugación en su mayoría (21%). En pacientes con hepatopatías la vida media del fármaco se incrementa, por lo que es necesario ajuste de la pauta de dosificación. La eliminación de ketorolaco es renal, y es excretado ya sea como el fármaco sin cambio (60.2%), como un metabolito conjugado (21.9%) o bien hidroxilado (11.5%). El hecho de que en su mayoría el fármaco se excrete sin cambio y los posibles efectos adversos a nivel renal, sustentan la modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia renal y geriátricos, además de estar contraindicado para aquellos que padecen insuficiencia renal moderada o severa, con depuración menor a 30ml/min.

Efectos adversos

Gastrointestinales

El daño puede producirse al menos por dos mecanismos. La inhibición de la COX-1 en las células epiteliales gástricas disminuye las prostaglandinas citoprotectoras, especialmente PGI₂ y PGe₂, éstas inhiben la secreción del ácido y mejoran el flujo sanguíneo de la mucosa, así como se encargan de promover la secreción de moco. El otro mecanismo de daño es por irritación local directa. Los efectos adversos más comunes son los gastrointestinales

incluyendo dolor abdominal (13%), dispepsia (12%), náusea y/o vómito (12%) y diarrea (7%), constipación, estomatitis y flatulencia (1-3%), gastritis y rectorragia, así como anorexia y polifagia en menos del 1%. Reacciones severas como úlcera péptica, hemorragia y perforación ocurren en el 0.4 al 4.6% en los pacientes sin historia previa y en los pacientes con historia de úlcera péptica o sangrado en el 2.1 al 15.4%. Los eventos fatales se ven en pacientes ancianos, pacientes con otras comorbilidades en mal estado de salud, dosis altas y tratamientos prolongados. Se han presentado también casos de esofagitis. Las complicaciones severas a este nivel son más raras aún (ulceración, estenosis, sangrado y perforación). Lo anterior se relaciona cuando el medicamento se toma por la noche y sin agua.

Hematológicas

Disminución plaquetaria y púrpura en el 1-3%, eosinofilia < 1% y anemia < 1%. Se han reportado sangrado posoperatorio y epistaxis. Hay reportes de administración intraocular y hemorragia secundaria en los casos de cirugía.

Neurológicas

La cefalea es la más común en el 17% seguida de visión borrosa 6% y mareo 7%. Los siguientes se presentan en menos del 1% de los casos: temblor, euforia, insomnio, nerviosismo, hiperquinesia, dificultad para concentrarse, alucinaciones, síntomas extrapiramidales, estupor, depresión y parestesias. También se han reportado psicosis, crisis convulsivas (sin relación causal establecida) y meningitis aséptica.

Renales

Puede causar insuficiencia y síndrome nefrótico. También edema 4%, hipertensión 1-3%, proteinuria, poliuria u oliguria y hematuria < 1%. Se han reportado aunque sin relación causal establecida, insuficiencia renal aguda, hiponatremia, hiperkalemia, síndrome urémico-hemolítico y nefritis intersticial.

Los pacientes en riesgo generalmente son aquellos con falla renal preexistente o enfermedad cardiovascular o hepática grave y compromiso

del flujo sanguíneo renal. La falla puede aparecer incluso posterior a dosis iniciales y generalmente es reversible al suspender el medicamento.

Hepáticas

Hay elevación de las enzimas hasta en el 15% de los casos. Se han reportado sin relación causal establecida hepatitis, colestasis, ictericia y falla hepática.

Cardiovasculares

Aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares trombóticos serios, infarto agudo al miocardio y enfermedad vascular cerebral. El riesgo aumenta con la duración del tratamiento y en pacientes con riesgo o enfermedad cardiovascular preexistente. Los siguientes ocurren en < 1%: Arritmia, bradicardia, dolor torácico, flush, hipotensión, vasculitis, aquí también está incluido el infarto agudo al miocardio.

Dermatológicas

Diaforesis, rash y prurito en 1-3%. Urticaria < 1%. En el programa de seguimiento posmarketing se han reportado rash maculopapular, síndrome de Steven Johnson, síndrome de Lyell, dermatitis exfoliativa y shock anafiláctico. Las reacciones adversas son más comunes en los pacientes con asma.

Vías aéreas

Disnea, tos y edema pulmonar < 1%. Tinnitus, alteraciones en la audición 1%.

Contraindicaciones

El ketorolaco puede exacerbar la hipertensión (aproximadamente en 5mmHg) e insuficiencia cardíaca congestiva y puede aumentar el riesgo de eventos trombóticos como infarto agudo al miocardio y enfermedad vascular cerebral. El riesgo aumenta de manera directa con la duración del tratamiento.

El ketorolaco está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a salicilatos u otros AINES, se ha demostrado reacción cruzada en el 5% de los casos.

El ketorolaco puede causar gastritis y úlcera en cualquier momento de su administración, por lo que está contraindicado en pacientes con historia de enfermedad ácido-péptica, colitis ulcerativa, sangrado de tubo digestivo o perforación. El uso por más de 5 días aumenta el riesgo.

Debe ser usado con precaución en los pacientes con hepatopatía, ya que puede ocurrir daño hepático severo. Debe discontinuarse si hay elevación en los parámetros de las pruebas de función hepática y/o ictericia. Hay además mayor riesgo en estos pacientes, de toxicidad por ketorolaco, ya que la hipoalbuminemia aumenta la concentración de la droga activa en la sangre.

Debe ser usado con precaución en pacientes con falla renal, ya que sus metabolitos son excretados por esta vía. No debe ser usado por lo mismo, en pacientes deshidratados. El ketorolaco disminuye la producción de prostaglandinas (dosis dependiente) lo que ocasiona disminución en el flujo sanguíneo renal.

Está contraindicado como analgésico profiláctico previo a cirugía mayor, durante la cirugía o durante el trabajo de parto, ya que puede afectar la circulación fetal y/o las contracciones uterinas. Su uso perioperatorio se ha asociado con hematomas en el postoperatorio. El uso en el postoperatorio no se recomienda en los casos en los que la hemostasia fue difícil.

El ketorolaco debe usarse cautelosamente en pacientes con enfermedades hematológicas preexistentes o trombocitopenia y está contraindicado en aquellos pacientes con enfermedades o diátesis hemorrágicas, riesgo alto de sangrado o cuando hay sospecha de hemorragia intracraneana. Puede agravar los casos de anemia y esto puede ser resultado de retención de líquidos, sangrado o por defecto no descrito del todo sobre la eritropoyesis; por lo que no se recomienda su uso en aquellos pacientes con hemoglobina menor a 10g/dL.

Embarazo y lactancia

El ketorolaco está clasificado por la FDA como medicamento de categoría C en el embarazo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se clasifica como categoría D para su uso en el tercer trimestre por su inhibición de la prostaglandinsintetasa, lo que puede ocasionar el cierre in utero del ductus arteriosus. Se distribuye a la leche materna, por lo que su uso durante la lactancia está contraindicado por los efectos adversos potenciales al producto derivado de la inhibición de las prostaglandinas. El ketorolaco a dosis de 40mg diarios tiene un ratio de concentración leche materna/plasma de 0.015-0.035.

Interacciones

Los efectos adversos gastrointestinales aumentan con el uso concomitante de otros AINES, incluyendo inhibidores de COX-2, así como con el uso concomitante de anticoagulantes orales, alcohol, tabaco, inhibidores selectivos de recaptura de serotonina y corticosteroides. Todo paciente en tratamiento con ketorolaco y otros inhibidores de la función plaquetaria, anticoagulantes o trombolíticos, deben ser monitorizados por el riesgo de sangrado de tubo digestivo.

En el caso de los corticosteroides locales, el uso conjunto de ambos puede retrasar la cicatrización de heridas y en el uso concomitante de presentaciones oftalmológicas se considera un factor de riesgo para erosiones corneales.

La interacción de ketorolaco con ofloxacina, norfloxacin o levofloxacina puede aumentar el riesgo de crisis convulsiva por estimulación en el sistema nervioso central (SNC). No se conoce el mecanismo exacto pero también puede presentarse casos esporádicos de crisis convulsivas con el uso concomitante de fenitoína y/o carbamazepina y ketorolaco.

Cidofovir más ketorolaco aumentan la nefrotoxicidad, por lo que el ketorolaco debe ser suspendido 7 días previos a iniciar el tratamiento. El uso de concomitante con adefovir también aumenta la posibilidad de nefrotoxicidad.

Las concentraciones séricas de entecavir pueden aumentar con el uso de ketorolaco.

El ketorolaco interfiere con la excreción de litio, por lo que el uso conjunto de ambos eleva los niveles séricos de litio. También interfiere con la depuración de metotrexate, por lo que el uso conjunto prolonga la concentración sérica del mismo y en los casos de pacientes con dosis altas de metotrexate hay casos reportados de muerte por toxicidad hematológica y gastrointestinal. Hay así también cambios en la eliminación de ciclosporina y potasio, por lo que hay que monitorizar sus concentraciones séricas cuando son usados junto con ketorolaco.

En el caso de la medicina alternativa, los siguientes tienen efectos clínicos significativos sobre la agregación plaquetaria: ajo, *allium sativum*; por lo que el uso con ketorolaco puede aumentar el riesgo de sangrado de tubo digestivo.

El poco efecto hipertensor de los AINES es más significativo cuando se usa en pacientes que reciben antihipertensivos, atenúa el efecto de diuréticos, beta-bloqueadores, IECAs, vasodilatadores, alfaagonistas centrales, bloqueadores alfa 1 periféricos y bloqueadores de angiotensina II.

Omeprazol (22-23)

Es un fármaco cuyo mecanismo principal de acción es la inhibición de la enzima hidrógeno/potasio adenosina trifosfatasa o (H⁺/K⁺)ATPasa gástrica; la selectividad de la acción se basa en que solamente actúa sobre la enzima de origen gástrico. La actuación de la bomba de protones se produce en la fase final común de los procesos secretores gástricos, de los que se infiere que el omeprazol puede reducir la acidez intragástrica, independientemente de la naturaleza del estímulo primario.

Mecanismo de acción:

La bomba de protones es un medio de contratransporte que utiliza la energía liberada por el metabolismo del ATP para extraer protones (en este caso iones hidrógeno) a través de la membrana, intercambiándolos por iones

potasio. Está constituida por dos subunidades: La alfa, la cual tiene una función catalítica, transportadora y contiene secuencias responsables de la localización apical de la membrana. La subunidad beta, densamente glucosilada, protege a la enzima de la degradación y es necesario para el tráfico desde y hacia la membrana plasmática.

En estados no secretores, la enzima está contenida en vesículas celulares citoplasmáticas carentes de potasio; las membranas vesiculares son impermeables a los iones potásicos, por lo que la bomba está inactiva. La activación de las células parietales mediante el estímulo adecuado, altera las membranas vesiculares y dirige la enzima hacia los canalículos secretores de la membrana plasmática de las células parietales con lo que se expone al contacto con los iones potasio extracelulares y, a consecuencia del incremento asociado de la permeabilidad de la membrana al potasio, las células son capaces de segregar ácido hasta conseguir un pH de 1.0.

Existen al menos tres tipos de estimulación: Colinérgica o vagal, histaminérgica y gastrinérgica, por lo que cualquier antagonista individual de uno o más de los tres tipos de receptores bloqueará parcialmente la secreción ácida; sin embargo existen datos experimentales que demuestran que el sistema de estimulación por la histamina puede ser dominante debido a que los fármacos antagonistas de los receptores de H₂ de la histamina son capaces de inhibir en mayor grado la secreción ácida gástrica. Por último, la inhibición de la bomba de protones gástrica, que constituye la fase terminal de la secreción de ácido clorhídrico por las células parietales que debe bloquear la secreción ácida gástrica en mayor proporción.

El omeprazol es una base débil lipofílica con un pK de 4.0. A un pH de aproximadamente 7, el omeprazol no presenta carga eléctrica y es altamente liposoluble, por lo que puede atravesar las membranas celulares con facilidad. Cuando alcanza la célula parietal, atraviesa la membrana celular por difusión pasiva; en los canalículos secretores de estas células en fase activa, el fármaco está expuesto a pH menor de 2.0 (próximo a 1), a partir del cual el omeprazol se ioniza por un proceso de protonación, originando una molécula activa estable a pH ácido llamada sulfenamida que no es

lipofílica y cuya carga positiva le impide atravesar la membrana de la célula parietal, siendo acumulado y concentrado en el canalículo.

El omeprazol como tal es inactivo pero, en medio ácido, al pasar a la forma activa sulfenamida, reacciona formando una unión covalente mediante los grupos sulfhidrilo (tiol) de los radicales de la cisteína de la superficie extracelular de su subunidad alfa y la H⁺/K⁺ ATPasa, inhibiendo la actividad de esta última de forma irreversible. Esta acumulación es esencial para el efecto del omeprazol, pues permite conseguir un efecto prolongado a pesar de su corta semivida plasmática. El posterior inicio de la actividad secretora, inhibida por el omeprazol, requiere nueva aparición mediante síntesis de la enzima inhibida cuya vida media aproximada es de 18 horas.

Toxicidad del omeprazol

La toxicidad aguda estudiada en ratones y ratas fue muy baja, no encontrándose una dosis letal 50, ya que la mayor dosis que podía administrarse no causaba la muerte a ninguna de la especies. En los estudios de toxicidad subcrónica no se han hallado cambios significativos en la supervivencia, peso corporal ni parámetro hematológicos.

Tampoco se ha encontrado evidencia de mutagenicidad ni teratogenicidad.

Los estudios de toxicología crónica se han realizado con ratas, ratones y perros. En las ratas y ratones se emplearon dosis de 40, 125 y 400 µmol/Kg/día durante dos años. En el perro se emplearon dosis de 2, 16, 80 µmol/Kg/día durante un año.

En las tres especies se encontró un aumento del peso del estómago así como del grosor de la mucosa, pero sólo en la rata y fundamentalmente en las ratas hembras se apreció hiperplasia de las células ECL y a los 18 meses, lo que supone prácticamente toda la vida de la rata, la aparición de unos carcinoides en algunas ratas, sin apreciarse metástasis.

Al estudiar si el fenómeno era debido a un efecto directo del fármaco, se ha comprobado como la gastrina es la responsable del mismo ya que cuando se repite el experimento pero se practica una antrectomía, fuente de la

gastrina, los carcinoides no se producen y cualquier fármaco que eleva la gastrina en la rata, o la administración exógena de gastrina, provocan un cuadro similar.

Estudios realizados acerca de las inducciones sobre el citocromo P-450, han llevado a algunos autores a proponer que el omeprazol puede potenciar la hepatotoxicidad del paracetamol e incluso activar algunos procarcinógenos.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas se dividen en graves y no graves. Una reacción grave es aquella que supone un riesgo importante para el paciente y origina una incapacidad al mismo, sin importar si está o no relacionado con el fármaco.

Se mostraron estudios comparativos sobre los efectos adversos más frecuentes, donde los resultados fueron:

Dolor epigástrico	5.7%
Cefalea	3.2%
Náusea	2.8%
Diarrea	2.7%
Flatulencia	2.7%
Dispepsia	2.4%
Dolor abdominal	2.3%
Vómitos	1.7%
Astenia	1.2%
Mareo	1%

Existen otros, como los exantemas cutáneos en porcentajes inferiores al 1%

No se ha registrado relación entre los efectos adversos en un tramo de edad específico, ni en sujetos con insuficiencia renal o fallo hepático. Tampoco se

ha visto que los efectos secundarios se incrementen al aumentar la dosis empleada de omeprazol.

Interacciones medicamentosas

La interacción del omeprazol con el citocromo P-450 puede originar interferencias del metabolismo de otro fármaco, se da la relevancia clínica en pacientes que usan difenilhidantoinas o en aquellos anticoagulados con fármacos tipo warfarina, debido a que ambos tienen un margen terapéutico estrecho.

Todo esto se debe a que la mayoría de los fármacos lipofílicos son metabolizados por el citocromo P-450 hepático y se originan metabolitos hidrófilos que se eliminan por el riñón.

Patología del estómago ⁽²⁴⁾

Gastritis

Gastritis aguda

Existen gastritis agudas catarrales secundarias a infecciones virales o bacterianas generales, en tales casos el compromiso gástrico no es lo importante de la enfermedad.

Gastritis aguda erosiva o ulcerada

La gastritis aguda erosiva o ulcerada se observa principalmente en dos situaciones:

1. Secundaria a cuadros patológicos graves con repercusión multiorgánica: Stress, shock, sepsis, lesiones graves del sistema nervioso central.
2. Secundaria a ingestión de alcohol, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos.

Morfología: Mucosa gástrica hiperémica, edematosa, con petequias dispersas, erosiones e incluso úlceras.

Patogenia: Se han propuesto los siguientes mecanismos, aunque no se demuestran en todos los casos: hipersecreción de ácido clorhídrico, modificaciones microcirculatorias inducidas por el shock o la sepsis que determinan isquemia, menor producción de mucus, déficit de prostaglandinas (los antiinflamatorios inhiben su síntesis).

Evolución: Cuando es secundaria a enfermedades graves, a veces constituye un fenómeno agónico terminal; en general pasa inadvertido. En algunas ocasiones, las lesiones erosivas o ulceradas pueden sangrar o rara vez perforarse. Cuando cede el fenómeno inflamatorio, las erosiones curan por regeneración de la mucosa. Las úlceras curan por tejido granulatorio (que deja una cicatriz a menudo imperceptible) y regeneración de la mucosa.

Gastritis corrosiva

Se denomina gastritis corrosiva a una lesión gástrica producida por sustancias cáusticas, ingeridas por accidente o con fines suicidas. No es primariamente un proceso inflamatorio, sino una necrosis con fenómenos reparativos variables.

La necrosis, en las formas menos graves, afecta las cúspides de los pliegues de la mucosa gástrica; pero puede ser difusa, superficial o profunda, a veces con necrosis, desgarro y perforación de la pared. Si el individuo sobrevive, las partes necrosadas o escaras de la mucosa son aisladas de los tejidos remanentes por un proceso de reblandecimiento, y terminan desprendiéndose. Se forman úlceras longitudinales que corresponden a los pliegues de la mucosa, o bien úlceras más extendidas. Cuando estas úlceras curan, quedan cicatrices que retraen el estómago y eventualmente pueden estenotar u obliterar completamente el cardias, el píloro y aun el resto del estómago

Gastritis crónica

Es una inflamación que afecta sólo la mucosa; no tiene alteraciones macroscópicas características, ni sintomatología definida; puede ser asintomática. Es una entidad de diagnóstico histopatológico.

Histológicamente se reconocen dos variedades principales:

Gastritis crónica superficial: Caracterizada por alteraciones degenerativas en las células del istmo, infiltración de linfocitos y plasmocitos preponderantemente en la porción superficial de la lámina propia, entre las foveolas gástricas; la infiltración generalmente incluye variable cantidad de neutrófilos.

Gastritis crónica atrófica: Mucosa adelgazada, con disminución de glándulas y simplificación de las glándulas remanentes; infiltración linfocitaria y plasmocitaria en todo el espesor de la lámina propia, acompañada de neutrófilos; en la mucosa fúndica puede producirse un reemplazo de las glándulas características por glándulas de tipo pilórico (metaplasia pilórica); tanto en la mucosa fúndica como en la pilórica puede haber también una metaplasia intestinal; el epitelio de la foveolas y de las glándulas está reemplazado principalmente por células caliciformes y células cilíndricas similares a las células de función absortiva del intestino (enterocitos).

Existen tres formas clínico-epidemiológicas de gastritis crónica:

Gastritis crónica atrófica de predominio corporal: Se asocia con anemia perniciosa y puede coexistir con lesiones tiroideas y suprarrenales de tipo autoinmune. Se han demostrado anticuerpos anticélulas parietales. La atrofia extensa de las glándulas fúndicas determina aclorhidria o hipoclorhidria. Se la denomina también gastritis autoinmune.

Gastritis crónica de predominio antral: Común en pacientes con úlcera duodenal, suele ser una gastritis superficial, sin atrofia. Se considera que esta gastritis es causada por *Helicobacter pylori*, un bacilo que se encuentra muy frecuentemente en el estómago, sobre el epitelio foveolar y en el lumen de las foveolas.

Gastritis crónica atrófica multifocal antral y corporal: Muy frecuente, comienza en la curvatura menor en forma de numerosos foquitos dispersos; a medida que aumenta la edad se extiende principalmente por la curvatura menor, y puede continuar comprometiendo ambas caras del cuerpo gástrico.

En los casos muy extensos puede provocar aclorhidria. Se ha sugerido que esta gastritis es producida principalmente por factores externos, por lo que también se la denomina gastritis "ambiental". Entre tales factores se considera que el más importante en la iniciación de la gastritis es el bacilo *Helicobacter pylori*. Se postula que las células foveolares tienen receptores para esta bacteria, la cual tiene una proteasa que destruye las glicoproteínas del mucus, lo que expondría las células a la acción destructiva del jugo gástrico.

Úlcera gástrica

Úlcera gástrica es una pérdida focal de tejido que compromete al menos todo el espesor de la mucosa y parte de la submucosa, pudiendo extenderse a todo el espesor del órgano; cura por reparación de las tónicas subyacentes a la mucosa y por regeneración atípica de la mucosa. Se diferencia de la erosión gástrica en que ésta es una pérdida focal de tejido que compromete solamente parte del espesor de la mucosa, con destrucción de epitelios y lámina propia, que cura por regeneración de la porción de la mucosa perdida.

Úlcera gástrica aguda

Las úlceras gástricas agudas forman parte del cuadro de la gastritis aguda erosiva. Se trata en general de úlceras múltiples, situadas en cualquier zona del estómago, coexisten con hemorragias y erosiones. También puede haber úlceras agudas en la porción distal del esófago o proximal del duodeno.

Las úlceras agudas suelen ser pequeñas (miden algunos milímetros y en general menos de un centímetro), circulares u ovaladas, de bordes levantados y fondo negro.

Úlcera péptica ⁽³³⁾

La enfermedad úlcero péptica es un trastorno inflamatorio crónico de la mucosa gástrica y duodenal. La úlcera péptica es una lesión profunda de la mucosa que penetra la muscularis mucosae, mientras que la erosión es más superficial y no afecta a la muscularis mucosae.

La inflamación de la mucosa gástrica y duodenal es el resultado del desequilibrio entre factores agresivos y defensivos de la mucosa gástrica. Dependiendo del grado de desequilibrio se desarrollará una gastritis de intensidad variable y, en casos más graves, una ulceración franca de la mucosa, pudiendo coexistir o no ambas lesiones.

Dentro de los factores agresivos o citotóxicos están el ácido clorhídrico, la pepsina, medicamentos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), los ácidos biliares y el *Helicobacter pylori*. Los mecanismos defensivos o protectores de la mucosa gástrica reflejan la capacidad del huésped para protegerse de los efectos nocivos de los factores agresivos. Entre estos mecanismos citoprotectores encontramos la capa de moco, que protege a las células epiteliales del ácido clorhídrico y de la pepsina, y la secreción de bicarbonato que da lugar a una disminución de la acidez bajo la capa de moco, proporcionando una protección adicional a las células epiteliales. Las prostaglandinas defienden la mucosa inhibiendo directamente la secreción ácida a nivel de las células parietales aumentando la producción de bicarbonato y moco, mejorando el flujo sanguíneo de la mucosa.

El ácido clorhídrico se produce en las células parietales u oxínticas del cuerpo y fundus gástrico como respuesta a una serie de estímulos. Durante la fase cefálica de la digestión se estimula el vago que libera acetilcolina; durante la fase gástrica, la distensión del estómago por el bolo alimenticio, el aumento del $\text{pH} > 3$ y ciertos aminoácidos producto del inicio de la digestión de las proteínas, hacen que se libere gastrina por parte de las células G del antro y acetilcolina y finalmente, durante la fase intestinal, la digestión proteica en curso libera gastrina. A su vez, la gastrina y la acetilcolina estimulan las células de la lámina propia para que produzcan histamina en zonas próximas a las células parietales, favoreciendo así la producción de ácido mediante un mecanismo paracrino. La vía final común de la producción de ácido en la célula parietal, independientemente de cual haya sido el estímulo, es la bomba de protones. Dicha enzima cataliza el bombeo de hidrogeniones fuera del citoplasma hacia la luz del canalículo secretorio a cambio de iones potasio. La salida de hidrogeniones permite que se acumule

en la célula iones hidroxilo que, mediante la acción de la anhidrasa carbónica, se transforman en bicarbonato; éste pasa al torrente sanguíneo y es la fuerza que dirige la entrada de cloro a la célula y posteriormente a la luz gástrica donde se une a los hidrogeniones para formar ácido clorhídrico.

Evolución de la úlcera péptica

1) Cicatrización: La evolución más común de la úlcera péptica es hacia la curación por reparación y regeneración. La úlcera cicatrizada y reepitelizada se aprecia como una depresión, que en general ha disminuido a algunos milímetros de diámetro por la retracción del callo, cubierta por mucosa; los pliegues de la mucosa tienden a converger hacia ella.

2) Recidiva: En esta enfermedad, estando la úlcera ya cicatrizada, existe el riesgo de que se reactive en el mismo foco o que se produzca otra úlcera en la mucosa de otra zona.

3) Complicaciones:

a) Hemorragia: en alrededor del 20% de los pacientes puede sobrevenir un sangramiento, que puede ser lento y oculto por hemorragia del tejido granulador, o violento e incluso fulminante por la rotura de una arteria de la submucosa o de las tunicas subyacentes, corroída por el jugo gástrico (diabrosis);

b) Perforación: en alrededor del 5% de los casos el proceso necrotizante puede atravesar toda la pared del órgano y comprometer estructuras vecinas. Si la úlcera duodenal está ubicada en la pared anterior puede perforarse a la cavidad peritoneal, sobreviniendo una peritonitis. Si está ubicada en la cara posterior puede perforarse al páncreas, provocando dolor intenso, o a la trascavidad de los epiplones y producirse una peritonitis localizada;

c) Obstrucción: en 5 a 10% de los pacientes la extensión del callo puede determinar retracción y distorsión de la pared y producirse obstrucción a nivel del píloro y, menos frecuentemente, del cardias o de la porción media del estómago.

d) Carcinoma: se ha observado una frecuencia levemente mayor de desarrollo de carcinoma en el borde de las úlceras gástricas; esto no ocurre en las duodenales.

Planteamiento del problema

En la práctica odontológica se hace usos de diversos fármacos; ya sean antibióticos, Antiinflamatorios no esteroideos (AINES), corticoides, etc. Dentro de este grupo de fármacos, los AINES son los más utilizados para tratar el dolor postoperatorio o sintomático, esto debido a sus propiedades y además fácil acceso. Pero estos fármacos, de acuerdo al tiempo en el cual son consumidos, producen diferentes afectos adversos; algunos son gastrolesivos, hepatotóxicos o nefrotóxicos.

El ketorolaco, tiene como uno de sus afectos adversos principales la gastrolesividad. Esto es debido a su inespecificidad de unión hacia la enzima ciclooxigenasa, lo cual es perjudicial para el paciente tratado con un esquema terapéutico basado en varios días de administración del fármaco; en odontología los esquemas terapéuticos postoperatorios muchas veces están por dentro de los 3 a 5 días postoperatorios, dependiendo de lo traumático o invasivo del tratamiento estomatológico realizado, con la administración de estos fármacos 2 o 3 veces al día, lo cual puede desencadenar en el paciente algún tipo de lesión gástrica, ya sea superficial o profunda.

Justificación

En la práctica profesional odontológica, es necesaria la prescripción de AINES para ciertos eventos pre y post operatorios, con mediana o gran actividad analgésica y antiinflamatoria, ya que éstas son dos de las cuatro propiedades de los AINES que se encuentran íntimamente ligadas a la práctica profesional odontológica; pero además, se sabe que los AINES producen cierto grado de gastrolesividad que es proporcional al tiempo de prescripción, a la dosificación y a la susceptibilidad individual. Debido a esto, es necesario el uso de agentes gastroprotectores no solo en casos en los cuales se realizará un tratamiento analgésico y antiinflamatorio post operatorio convencional en cuanto a tiempo y dosis prescritas, sino para aquel que sobrepase el tiempo de prescripción usual. Para este efecto, se presenta una alternativa natural contra el potencial gastrolesivo de los AINES.

Objetivo general

Determinar la actividad gastroprotectora del extracto alcohólico de *Plantago major* en comparación con el omeprazol, frente a un agente gastrolesivo como el ketorolaco.

Objetivos específicos

1. Determinar un método de elaboración del extracto terapéutico de *Plantago major*.
2. Determinar la dosis del extracto alcohólico de *Plantago major* con fines gastroprotectores en animales de experimentación.
3. Determinar el grado de gastrolesividad causado por el ketorolaco en terapia analgésica-antiinflamatoria en animales de experimentación.
4. Comparar la gastroprotección del *Plantago major* con el Omeprazol.
5. Sentar las bases para una futura utilización clínica en seres humanos.

Hipótesis

El extracto alcohólico del *Plantago major*, tiene igual o mayor actividad gastroprotectora que el omeprazol frente a un agente gastrolesivo como el ketorolaco.

Metodología

Tipo de investigación

Las características de esta investigación, y de acuerdo a los objetivos planteados determinan un estudio de tipo experimental, prospectivo y transversal.

Experimental, debido a que se contará con un total de 30 ratas; 10 ratas en el grupo control o placebo, 10 ratas en el grupo experimental administrado con extracto alcohólico de *Plantago major* vía oral y 10 ratas en el grupo experimental administrado con omeprazol vía oral.

Prospectivo, debido a que la recolección de datos se realizará según el desarrollo del estudio conforme vayan sucediendo los hechos.

Longitudinal, debido a que se evaluarán los resultados durante toda la ejecución del proyecto.

Población y muestra

Universo: Se utilizaron ratas de raza Wistar de 200 ± 20 gramos de peso.

Tamaño total de la muestra: Para la realización del experimento se tomaron 30 ratas de raza Wistar que compartieron características similares.

Tipo de muestra: No probabilístico por conveniencia.

Operacionalización de variables

	Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala	Valor
I n d e p e n d i e n t e	Ketorolaco	Fármaco Analgésico - antiinflamatorio. Su mecanismo principal de acción es la inhibición de la enzima ciclooxigenasa	Presentación del fármaco	Dosis de omeprazol	cuantitativa	6mg/ml
I n d e p e n d i e n t e	extracto alcohólico de plantago mayor	Sustancia obtenida a partir de la concentración de los principios activos totales de las hojas mediante la maceración alcohólica, para una posterior evaporación del componente alcohólico y cristalización de los componentes activos.	extracto alcohólico de plantago mayor	Dilución del extracto alcohólico	cuantitativa	100mg/ml
d e p e n d i e n t e	Omeprazol	Fármaco antiulceroso utilizado en la inhibición de la secreción ácida gástrica. Su mecanismo principal de acción es la inhibición de la enzima (H ⁺ /K ⁺) ATPasa gástrica	Presentación del fármaco	Dosis de omeprazol	cuantitativa	1mg/ml
D e p e n d i e n t e	Gastrolesión	Lesión causada por un agente gastrolesivo (AINES), el cual puede ser clasificada de acuerdo a su gravedad en erosión, úlcera	Lesiones gástricas	Cantidad de lesiones	cuantitativa	1, 2, 3, 4, etc

Materiales

30 ratas raza Wistar
Cánula vía oral para ratas
Embudo de vidrio
Papel kraft
Equipo de disección
Campana de vidrio
Éter
Algodón
Hojas de <i>Plantago major</i>
Alcohol de 90°
Botella de vidrio
Fuente de vidrio
Polisorbato de sodio
Jeringas de 5mL
Jeringas de 20mL
Jeringas de 1mL
Campos de tela
Papel Toalla
Hoja de bisturí N°15
Alfileres
Lupa
Linterna
Frascos
Formaldehido

Procedimientos y técnicas

Se utilizaron 30 ratas de raza Wistar de 200 ± 20 gramos de peso y cuya edad fluctuó entre los 2 a 3 meses. Estas fueron pesadas con una balanza digital. Las ratas fueron alimentadas con comida y agua ad-libitum, procurándosele un periodo día / noche de 12 horas cada uno en un tiempo de ambientación previo al de experimentación de 7 días en los ambientes de la universidad.

*Preparación del extracto alcohólico de *Plantago major** ^(30, 31)

Se utilizaron 3 kilogramos de hojas de llantén (*Plantago major*), las cuales fueron licuadas con 4 litros de alcohol de 70°, luego se trasladaron a maceración, en un envase de vidrio, por 7 días.

Pasado el tiempo de maceración alcohólica, se procedió al filtrado. El primer filtrado se realizó con un colador de cocina, con la cual se separó el líquido de los fragmentos gruesos triturados. Luego se procedió a un segundo filtrado, el cual se realizó con papel filtro rápido, para separar sólo de líquido.

Posterior al segundo filtrado se colocó el líquido en una fuente resistente al calor, para pasar a un horno donde permaneció 2 días para la evaporación completa de los componentes líquidos y la cristalización de los elementos activos.

Terminado el proceso de evaporación y posterior enfriamiento de la fuente, se obtuvo una capa escamosa cristalizada de color verde el cual es el extracto alcohólico de *Plantago major*. Para poder separar la capa cristalizada de la fuente, se usó una espátula con la cual se raspó la superficie de la fuente hasta retirar la totalidad del extracto y colocarlo en un frasco para su posterior pesaje.

De acuerdo al peso obtenido y la cantidad de concentración que tuvo el extracto alcohólico, se agregó el 3% de solvente, que fue Polisorbato de sodio, mientras el 97% fue cloruro de sodio al 0.9%, con lo cual se obtuvo una solución para ser administrada por vía oral. Se obtuvo una solución de 100mg/ml.

Agente gastrolesivo

Se disolvió la cantidad necesaria de ketorolaco para obtener una solución con una concentración de 6mg/ml y se administró una dosis de 15mg/Kg, la cual, según evidencias es la máxima dosis con efecto analgésico-antiinflamatorio en ratas.

Preparación del patrón a comparar (Omeprazol)

Se disolvió la cantidad necesaria de omeprazol para lograr una solución con una concentración de 1mg/ml y se administró una dosis de 1mg/Kg.

Descripción de la técnica:

Los animales fueron separados en tres grupos:

El primer grupo (Grupo 1), compuesto por diez ratas que conforman el grupo control (grupo ketorolaco), en el cual sólo se le administró ketorolaco en una dosis diaria de 15mg/Kg.

El segundo grupo (Grupo 2), compuesto por diez ratas que conforman el grupo omeprazol, en el cual, además de administrar ketorolaco a dosis de 15mg/Kg, se administró simultáneamente omeprazol a dosis de 1mg/Kg.

El tercer grupo (Grupo 3), compuesto por diez ratas que conforman el grupo plantago mayor, en el cual, además de administrar ketorolaco en dosis de 15mg/Kg, se administró simultáneamente el extracto alcohólico de *Plantago mayor* a dosis de 500mg/Kg.

Para los tres grupos se administró de manera simultánea los fármacos durante tres días.

El cuarto día, los animales se fueron sacrificados en ayunas. Fueron puestos uno a uno en una campana de vidrio con éter dietílico, con lo que los animales pasaron al estado de anestesia general. Luego, se extrajo el estómago y cada uno de ellos fue abierto por el lado de la curvatura mayor, luego, se realizó el conteo de las lesiones en cada uno de los estómagos, además de realizarse los cortes histológicos posteriores. Los animales

fueron sacrificados por sobredosificación anestésica, produciéndose en ellos paro cardíaco espontáneo.

Recolección de datos

La recolección de datos se realizó por medio de la siguiente tabla; la cual fue diseñada para beneficio del proceso de recolección de datos durante la ejecución.

	Número de lesiones erosivas en M°1	Número de lesiones erosivas en M°2	Número de lesiones erosivas en M°3	Número de lesiones erosivas en M°4	Número de lesiones erosivas en M°5	Número de lesiones erosivas en M°6	Número de lesiones erosivas en M°7	Número de lesiones erosivas en M°8	Número de lesiones erosivas en M°9	Número de lesiones erosivas en M°10	Total de lesiones
Ketorolaco	7	6	5	9	5	7	6	5	5	5	60
Ketorolaco + Omeprazol	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	3
Ketorolaco + Extracto Alcohólico de <i>Plantago major</i>	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2

Cuadro N°1 (Cuadro de recolección de datos)

Resultados

En el cuadro N°1 de recolección de datos se presenta el número de lesiones que se encontró en cada uno de los estómagos observados de las ratas, posterior a la administración de ketorolaco, ketorolaco y omeprazol y ketorolaco y extracto alcohólico de *Plantago major*.

Se determinó la actividad gastrolesiva del ketorolaco administrado en dosis de 15mg/Kg durante tres días de tratamiento en el primer grupo de experimentación, donde se observó un total de 60 lesiones en todo el grupo (Grupo 1).

En el grupo omeprazol (Grupo 2), se observó una disminución significativa de la actividad gastrolesiva del ketorolaco a dosis de 15mg/kg, al administrarse antes del AINES, omeprazol a dosis de 1mg/Kg durante los tres días de tratamiento.

En el grupo extracto alcohólico de *Plantago major* (Grupo 3), se observó una disminución significativa de la actividad gastrolesiva del ketorolaco a dosis de 15mg/kg al administrarse antes del AINES, extracto alcohólico de *Plantago major* a dosis de 500mg/Kg durante los tres días de tratamiento.

Los resultados obtenidos, que se muestran en el cuadro N°2, demuestran que la actividad gastroprotectora del extracto alcohólico de *Plantago major* administrado en dosis de 500mg/Kg fue de 96.6% en comparación a la actividad gastroprotectora del omeprazol que fue de 95%, frente a la actividad gastrolesiva del ketorolaco.

	Porcentaje de gastroprotección	Porcentaje de gastrolesividad
Ketorolaco	0%	100%
Ketorolaco + Omeprazol	95%	5%
Ketorolaco + Extracto Alcohólico de <i>Plantago major</i>	96.6%	3.4%

Cuadro N°2 (Porcentajes de acuerdo a la cantidad de lesiones)

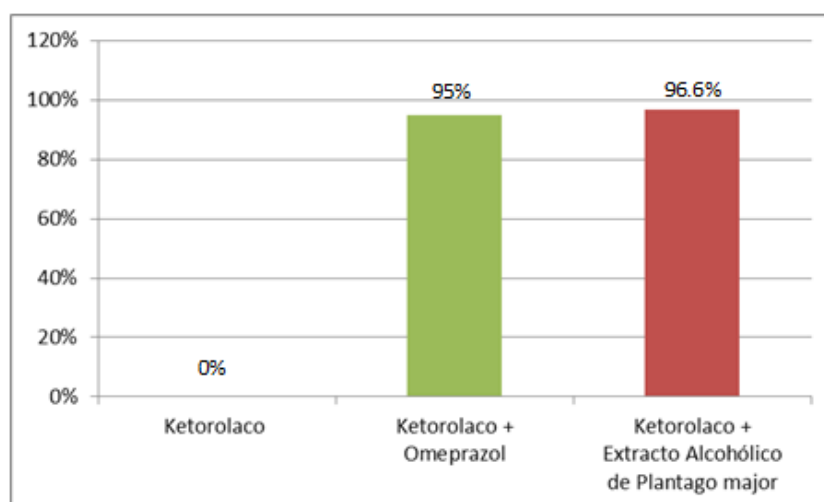


Gráfico N°1 (Porcentaje de gastroprotección de acuerdo al número de lesiones)

Se tomó como un 100% el total de lesiones causadas por el ketorolaco en los 10 estómagos. Frente a la administración de omeprazol, se observó un 5% en lesiones del total, es decir, 3 lesiones en los 10 estómagos; y frente a la administración de extracto alcohólico de *Plantago major*, se observó un 3,4% en lesiones del total, es decir, 2 lesiones en los 10 estómagos. Grafico N°1 y N°2.

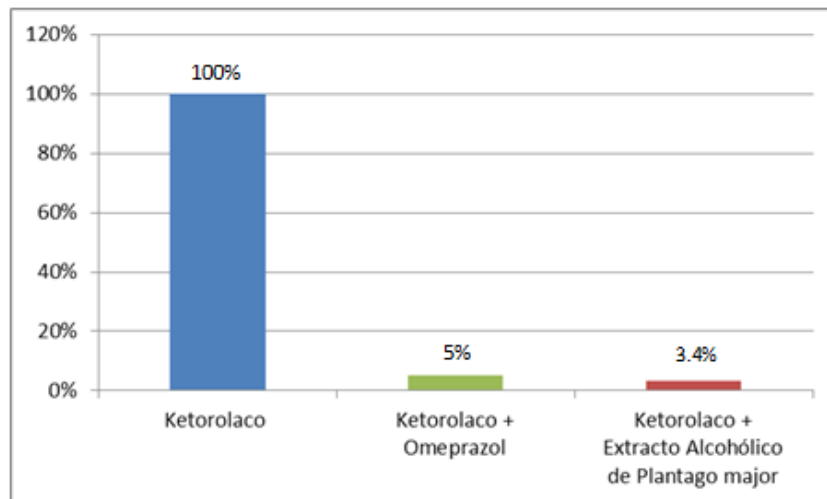


Gráfico N°2 (Porcentaje de gastrolesividad de acuerdo al número de lesiones)

Se observa la diferencia significativa del grupo control con el resto de grupos. Se verá si existe diferencia significativa entre el grupo que se le administró Omeprazol y Extracto Alcohólico de Plantago mayor.

Al querer comparar más de dos grupos, con un tamaño de muestra pequeña es difícil que los datos cumplan con el supuesto de normalidad, además de ello no existe homogeneidad en los datos ya que viendo en el cuadro N°4 se rechaza el supuesto de homogeneidad (varianzas constantes).

Dado que el sig < 0.05. Por lo tanto se usará una prueba no paramétrica llamada Kruskal y Wallis, ya que no necesita de ningún supuesto previo.

Modelo Adecuado

La variable respuesta: Número de lesiones observadas en cada rata.

Factor cualitativo: Tipo de tratamiento que se le dio a cada grupo de ratas para mitigar las lesiones de la rata.

Niveles del factor:

- Grupo 1: Sin tratamiento (Ketorolaco)
- Grupo 2: Ketorolaco y omeprazol
- Grupo 3: Ketorolaco y Extracto Alcohólico de Plantago mayor

Unidad experimental: la rata

Formulación de las hipótesis:

H_0 : Las poblaciones del número de lesiones de las ratas con los tres tratamientos tienen medianas iguales.

H_1 : Las medianas de las cuatro poblaciones no son todas iguales

Criterio de decisión:

Se rechaza H_0 (hipótesis nula), si el p valor $< \alpha = 0.05$

Decisión:

Observando el cuadro N° 5 el Sig= 0.00 $< \alpha = 0.05$, entonces rechazamos la hipótesis nula.

Conclusión: Existe suficiente evidencia para rechazar la aseveración de que la población del número de lesiones de las ratas con los tratamientos tienen medianas iguales. Ya que parece que al menos una de las medianas difiere de las demás.

Prueba después del Kruskal y Wallis

A continuación, se realizará otra prueba después del Kruskal y Wallis, ya que se rechazó la hipótesis nula. Es decir, se concluyó que al menos una de las medianas difiere de las demás y se quiere saber en cuál de los grupos es que existe esa diferencia.

En este caso, se usará una prueba por pares llamada Dunn. Esta prueba compara los rangos promedios de cada grupo y se da de la siguiente manera:

$$\text{Si } |\bar{R}_i - \bar{R}_j| \geq Z_{\frac{\alpha}{k(k-1)}} \sqrt{\frac{\left(\frac{1}{n_i} + \frac{1}{n_j}\right) n(n+1)}{12}}, \text{ entonces existe diferencia.}$$

Donde $i=1,2,3$ representa cada uno de los grupos.

Paso 1:

Para un $\alpha = 0.05$ se tiene $\frac{Z_{0.05}}{\sqrt{3-1}} = 2.39398$

Paso 2:

Luego hallará el error estándar $\sqrt{\frac{\left(\frac{1}{10} + \frac{1}{10}\right) 30(30+1)}{12}} = 3.937$ por tanto el valor crítico (el valor el cual se va a comparar) es $2.39398 \times 3.937 = 9.425$

Paso 3:

Medias de rangos

$$\bar{R}_1 = 25.5$$

$$\bar{R}_2 = 11$$

$$\bar{R}_3 = 10$$

$$\bar{R}_1 - \bar{R}_2 = 14.5 > 9.425 \text{ diferencia significativa.}$$

$$\bar{R}_1 - \bar{R}_3 = 15.5 > 9.425 \text{ diferencia significativa.}$$

$$\bar{R}_2 - \bar{R}_3 = 1 < 9.425 \text{ no hay diferencia significativa.}$$

Se puede observar que las únicas diferencias con respecto al número de lesiones están claramente definidas entre el grupo control (Grupo 1), y los grupos de ratas que se aplicó Omeprazol o Extracto Alcohólico de *Plantago major* (Grupos 2 y 3), ya que existió una disminución en el número de lesiones en los grupos que se les administró gastroprotectores.

No existe diferencia significativa con respecto al número de lesiones en el grupo de ratas que se les administró Omeprazol y al que se le administró Extracto Alcohólico, lo que estaría indicando que ambos tratamientos son igualmente efectivos.

Prueba de homogeneidad de la varianza

		Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
lesiones	Basándose en la media	5,266	2	27	,012
	Basándose en la mediana.	4,205	2	27	,026
	Basándose en la mediana y con gl corregido	4,205	2	16,909	,033
	Basándose en la media recortada	5,271	2	27	,012

Cuadro N°4

Estadísticos de contraste^{a,b}

	lesiones
Chi-cuadrado	22,422
gl	2
Sig. asintót.	,000

a. Prueba de Kruskal-Wallis

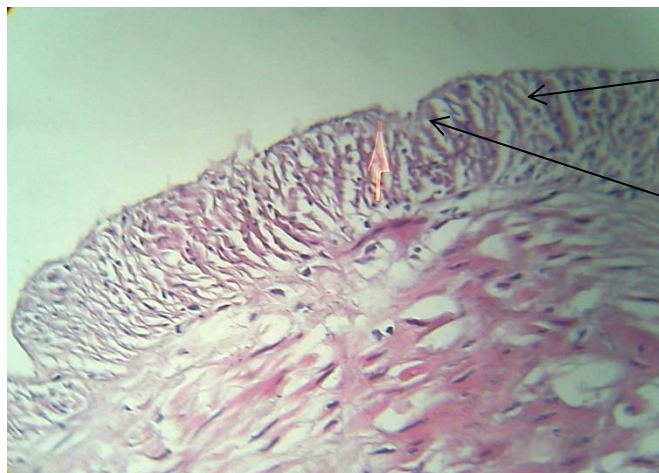
b. Variable de agrupación:
Grupo

Cuadro N°5

Pruebas histológicas

Los cortes histológicos se tomaron a partir de los estómagos de las ratas sometidas a la experimentación, mientras que los cortes se realizaron a nivel de mucosa esofágica y gástrica, los cuales fueron teñidos con hematoxilina eosina. Se utilizó este tipo de coloración ya que era necesaria la observación de la totalidad de la estructura celular y esta coloración cumplía con estos requisitos ⁽⁴⁵⁾.

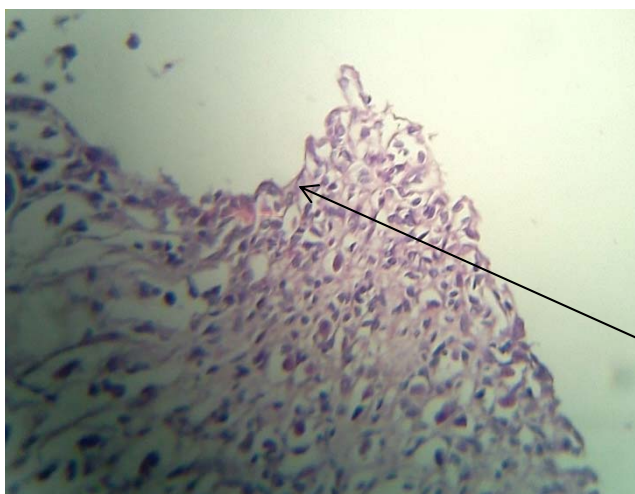
Al examen patológico realizado al grupo control se observó lesiones erosivas a nivel de la mucosa gástrica, el cual fue producida por el ketorolaco administrado.



**Mucosa gástrica
continua**

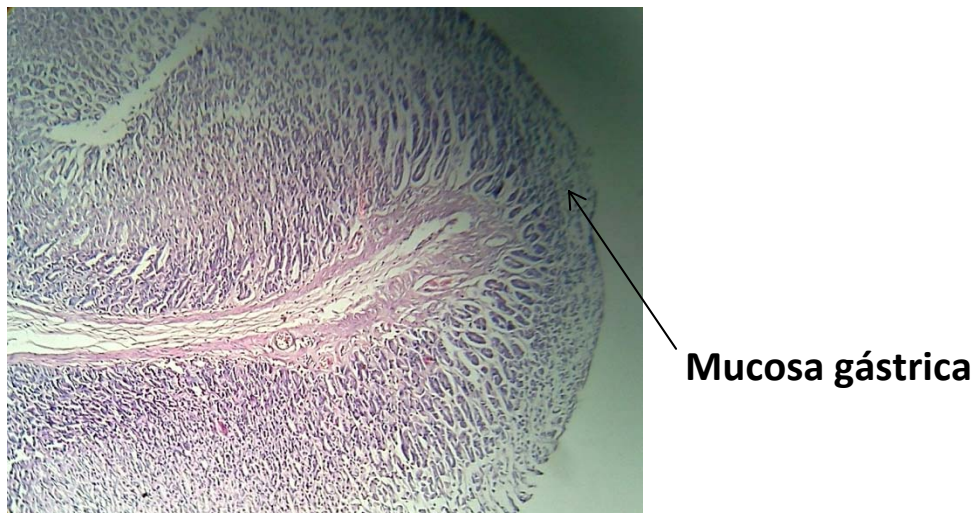
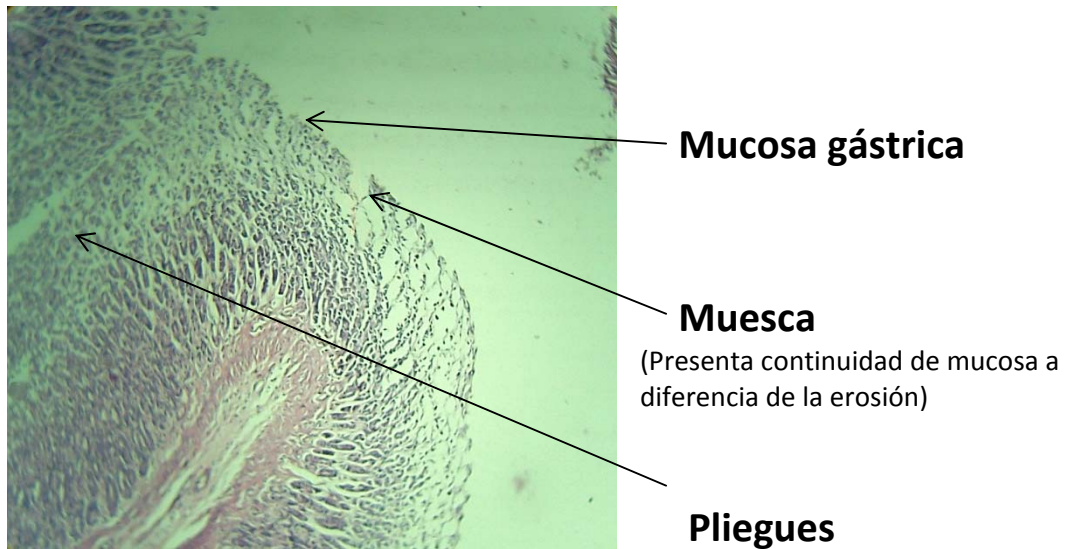
Zona de Erosión

(No presenta continuidad de
mucosa)



**Ampliación de zona
erosión**

Mientras que en el grupo omeprazol y *Plantago major*, al hacer el examen patológico, se observó sólo mucosa gástrica en buen estado.



Al realizarse el informe patológico se tomó en cuenta el siguiente orden: La lámina N°1 pertenece al grupo ketorolaco, la lámina N°2 al grupo omeprazol; mientras que la lámina N°3 pertenece al grupo *Plantago major*.



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
(Universidad del Perú, DECANA DE AMERICA)
FACULTAD DE MEDICINA



INSTITUTO DE PATOLOGIA

"Año de la Inversión para el Desarrollo Rural y la Seguridad Alimentaria"

INFORME PATOLOGICO

Se recibe para estudio histopatológico tres laminas porta objetos conteniendo tejido orgánico fijado e incluido en parafina

Microscópicamente, las muestras pertenecen a mucosa esofágica y gástrica, teñidos con hematoxilina eosina.

Lamina 1: rotulada "ULCERA CONTROL"

Mucosa esofágica de caracteres normales

Mucosa gástrica bien conformada con una solución de continuidad en la superficie apical, que corresponde al 15% de la pars glandularis, sin figuras inflamatorias.

Diagnostico: Erosiones gástricas

Lamina 2: rotulada "ULCERA CONTROL"

Diagnostico: Mucosa gástrica escasa sin alteraciones morfológicas.

Lamina 3: rotulada "ULCERA GASTRICA"

Esófago, microscópicamente sin alteraciones

Mucosa gástrica con una discreta mueca que ocupa ápices glandulares.

Diagnostico: Salud gástrica

Patólogo:

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
INSTITUTO DE PATOLOGIA
DR. JOSE ERNESTO RAEZ GONZALEZ
DIRECTOR

Lima, 15 de Marzo 2013

Jr. Zorritos 408 Breña - Lima Telefax: 4-313740
Web : medicina.unmsm.edu.pe - Email: institutopato1963@gmail.com

Discusión

Al demostrarse en estudios anteriormente realizados la gastrolesividad como efecto secundario de los AINES. El ketorolaco, al ser considerado uno de los AINES menos selectivos hacia ciclooxygenasa-2, por lo cual se tuvo un efecto gastrolesivo mayor que otros AINES más selectivos a la enzima ^(5; 34). En el presente estudio, el grupo ketorolaco o control presentó una gran cantidad de lesiones en la mucosa gástrica a la observación macroscópica; esto evidenció el potencial gastrolesivo del ketorolaco.

En el presente estudio la lesión gástrica fue causada por el ketorolaco, que es un AINES de uso muy común en estomatología, y se midió el grado de lesión bajo conteo de lesiones observables macroscópicamente, como puede verse en el cuadro N°1. En un estudio previo, donde se utilizó el ketorolaco para observar sus propiedades farmacocinéticas y su relación a la analgesia, se observó que bajo ciertos niveles séricos del fármaco se observan lesiones en la mucosa gástrica de manera macroscópica los cuales se relacionan de manera proporcional: el número con el grado de gastrolesividad ⁽¹²⁾. Por otro lado, el ketorolaco es capaz de producir erosiones en la mucosa gástrica observables sin importar el tipo de vía de administración por la cual es administrado.

Determinándose en estudios realizados que el efecto de analgesia de un AINES se da al inhibir la función de la ciclooxygenasa, ya sea COX-1 o COX-2, además que se determinó que existe una dosis máxima sérica con la cual se da el máximo efecto analgésico y también una lesión gástrica relacionada con la dosis administrada ⁽¹²⁾. En el presente estudio se utilizó una dosis de 15mg/Kg de dosis diaria ya que ésta es la máxima dosis sérica en ratas para alcanzar un grado de analgesia máxima además de la una cantidad de lesiones gástricas como efecto secundario.

Al demostrarse que el ketorolaco al ser utilizado como analgésico-antiinflamatorio en la prescripción, posee cierta afinidad hacia la enzima ciclooxygenasa en general ⁽¹¹⁾. Muchos estudios consideran al ketorolaco como un AINES no preferencial o no selectivo, mientras que al realizarse

pruebas en humanos el ketorolaco demostró ser un inhibidor de la COX-1 (enzima estructural) en sangre humana total⁽³⁸⁾. Como también se demostró con los resultados obtenidos durante la ejecución del estudio, al observarse lesiones gástricas en el grupo control (Grupo ketorolaco).

En otro estudio realizado con la mayor parte de AINES tradicionales y más usados, en animales de experimentación, el ketorolaco tuvo mayor actividad gastrolesiva en comparación con otros AINES⁽³⁹⁾. Al administrar ketorolaco a los animales de experimentación en el estudio realizado, las lesiones presentes en el grupo control (grupo ketorolaco), fueron observables de manera macroscópica y sujetas a conteo.

Al emplearse en varios estudios el consumo de protectores gástricos para eliminar ciertos riesgos de lesiones en la mucosa gástrica y para determinar su actividad gastroprotectora. El omeprazol es uno de los más utilizados en dichos estudios, con una gran actividad gastroprotectora, inclusive en pacientes que antes de la administración de los AINES ya presentaban lesiones⁽⁹⁾. Por lo tanto se consideró a este fármaco, para el presente estudio, como un buen comparativo para la actividad gastroprotectora. Es decir se consideró la actividad gastroprotectora del omeprazol como la actividad de protección base en el presente estudio (al ser comparado con el extracto alcohólico del *Plantago major*).

La actividad gastroprotectora del omeprazol frente a la lesión gástrica causada por un AINES, está determinada por el número de lesiones presentes, posteriores a la administración del protector gástrico, esto debido a que la cantidad de lesiones presentes disminuyen sustancialmente en presencia del omeprazol^(34, 36). La cantidad de lesiones gástricas que se presentaron en reacción al ketorolaco, disminuyó en un gran porcentaje por acción del omeprazol administrado posteriormente al AINES como se puede observar en los resultados obtenidos en el cuadro N°2 del estudio.

Al ser el omeprazol considerado uno de los mejores gastroprotectores, ya que es un inhibidor de bomba de protones y que al ser comparado con otros IBP, en estudios previos, resultó tener mayor eficacia en la gastroprotección,

lo cual lo convierte en un buen indicador o referente en la evaluación de la actividad protectora gástrica ⁽¹⁰⁾. Es debido a que en el estudio realizado el grupo Omeprazol, presentó una disminución muy drástica de lesiones con respecto al grupo control (grupo ketorolaco).

Actuando el Omeprazol al nivel de la ATPasa gástrica, el cual es la enzima encargada de la producción de ácido clorhídrico, inhibiendo su producción. Estudios realizados determinaron que inhibe la formación de ácido en un 70%, y la duración de la inhibición es de aproximadamente 48 horas en humanos, lo que da como resultado un nivel alto de protección gástrica ^(22; 40). Al ser evaluado el omeprazol dio como resultado una actividad protectora alta, la cual es un buen patrón a comparar, como se hizo en el estudio.

Al darse la inhibición de la síntesis de prostaglandina se adelgaza la capa protectora gástrica. Al reducirse la barrera defensiva, la secreción ácido-péptica potencia el daño producido por los AINES, acrecentando las lesiones de la pared gástrica o intestinal ^(5, 43). En el estudio se comprueba el hecho de que el ketorolaco genere gastrolesiones en dosis farmacoterapéuticas estomatológicas.

Es muy escasa la atribución de algún beneficio gastroprotector dentro de los que generalmente son atribuidos al *Plantago major*, ya que existen pocas investigaciones sobre su actividad sobre las lesiones gástricas ^(14; 37). En el presente estudio se determina la actividad gastroprotectora del extracto alcohólico de *Plantago major* al observarse una gran disminución de las lesiones en la mucosa gástrica causadas por el agente lesivo (ketorolaco, en el estudio).

Los componentes activos del *Plantago major*, los cuales, en su gran mayoría se encuentran en las hojas de la planta, y fueron utilizados para la elaboración de fitomedicamentos, en estudios anteriores, resalta que la mayor parte de los efectos benéficos del *Plantago major* se encuentra en las hojas ⁽⁴¹⁾, con lo que se comprueban los beneficios del extracto alcohólico de *Plantago major* utilizado en el estudio, ya que es elaborado a partir de las hojas de la planta.

La dosis necesaria para tener un efecto gastroprotector del extracto alcohólico del *Plantago major* en ratas, fue determinada en estudios previos siendo de 500mg/Kg por día administrados por vía oral, con la cual se observaba una disminución marcada del número de lesiones gástricas causadas por agentes lesivos agudos ⁽¹⁾. En el presente estudio se evidenció un resultado satisfactorio y similar al investigado anteriormente, con el cual se reafirma la dosis a usar en ratas.

El extracto alcohólico de *Plantago major*, resultó tener mayores efectos de gastroprotección, a diferencia de los otros tipos de fitomedicamentos (acuoso, hidroalcohólico y hexánico) los cuales presentaron un menor efecto gastroprotector, a pesar de que fueron puestos bajo las mismas condición de gastrolesividad ⁽⁴⁾. Por lo tanto al utilizar el extracto alcohólico en el estudio, los resultados en cuanto a gastroprotección para el extracto alcohólico de *Plantago major* fueron positivos.

Demostrado el bajo nivel de toxicidad del extracto alcohólico formulado a base de las hojas de *Plantago major* y administrado por vía oral en animales de experimentación, además siendo su dosis letal media muy alta ⁽²⁾. No se evidenció en el estudio algún síntoma de toxicidad causado por el extracto alcohólico del *Plantago major*, convirtiéndolo en un fitomedicamento seguro en administración por vía oral.

Sé formuló un fitomedicamento a base de hojas de *Plantago major* para comparar los efectos gastroprotectores a base de este, frente a los efectos del inhibidor de bomba de protones. Con un agente causal de gastrolesividad aguda como el etanol, se halló poca diferencia entre el potencial gastroprotector del inhibidor de bomba de protones y el extracto alcohólico de *Plantago major*, los cuales fueron administrados por vía oral directamente en la cavidad bucal ⁽¹⁾. En el presente estudio la gastrolesividad fue causada por el ketorolaco; ésta es dependiente de los días de prescripción, pero los resultados encontrados al comparar el efecto gastroprotector del omeprazol y del extracto alcohólico de *Plantago major* son contrastables con estudios previos, ya que los resultados estadísticos

indican que no existe diferencia significativa entre el efecto gastroprotector del omeprazol y el extracto alcohólico de *Plantago major*.

La no diferencia significativa en el presente estudio nos indica, a favor del grupo del extracto alcohólico de *Plantago major*, que tanto las ratas que fueron administradas con omeprazol y con el extracto alcohólico tuvieron la misma capacidad de protección gástrica y por lo tanto el número de lesiones fue menor en ambos grupos de estudio. Con esto se evidencia que la variable en prueba es verdadera en el estudio anteriormente mencionado.

Conclusiones

Se determinó un método de elaboración del extracto terapéutico de *Plantago major*, el cual fue basado en métodos anteriormente utilizados, además de que se obtuvieron los resultados deseados en la investigación

Se determinó la dosis del extracto alcohólico de *Plantago major* con fines gastroprotectores en animales de experimentación, el cual fue de 500mg/Kg.

Se determinó el grado de gastrolesividad causada por el ketorolaco en terapia analgésica antiinflamatoria en animales de experimentación resultando una gastrolesividad causante de erosiones, al cabo de 3 días.

Se comparó la actividad gastro protectora del *Plantago major* con el omeprazol. Se obtuvo un efecto gastro protector mayor para el *Plantago major*, pero no existió diferencia significativa entre ambos resultados.

Se asentó las bases para una futura utilización clínica del extracto alcohólico de *Plantago major* en seres humanos sometidos a tratamiento analgésico antiinflamatorio estomatológico.

Recomendaciones

Se recomienda continuar con la investigación en la elaboración de algún tipo de fitomedicamento, considerando la disminución en tiempo de elaboración y la facilidad de administración.

Se recomienda la realización de pruebas con el extracto alcohólico del *Plantago major* utilizando la dosis determinada y comparándola con dosis más bajas, esto para obtener un efecto gastroprotector máximo a una dosis menor que la utilizada.

Resumen

El objetivo principal del presente estudio fue demostrar que la actividad gastroprotectora del extracto alcohólico de *Plantago major*, frente a la acción gastrolesiva del ketorolaco administrado en dosis terapéuticas estomatológicas tiene una eficacia, igual o superior, a la del omeprazol. Fue realizado en 30 ratas albinas, las cuales fueron divididas en tres grupos de 10 animales cada uno. El grupo ketorolaco recibió una dosis diaria de 15mg/kg de peso, el grupo ketorolaco + omeprazol, recibió los 15mg/Kg de ketorolaco además de 1mg/Kg de omeprazol y el grupo ketorolaco + extracto alcohólico de *Plantago major*, recibió los 15mg/Kg de ketorolaco además de 500mg/Kg de extracto alcohólico de *Plantago major*; en los tres grupos se realizó esto por tres días. La evaluación de la actividad gastrolesiva del ketorolaco y la actividad gastroprotectora del omeprazol y extracto alcohólico de *Plantago major* se realizó por medio de conteo de lesiones en los estómagos de las ratas, sometidas a la extracción de estómago, posterior a los tres días de administración de los fármacos. Los estómagos del grupo ketorolaco presentaron un grado de lesión total, que se tomó como el 100% (en número, es un total de 60 lesiones en 10 estómagos) para la investigación. Los estómagos del grupo ketorolaco + omeprazol tuvieron en porcentaje de gastrolesividad de 5% frente al grupo ketorolaco + extracto alcohólico de *Plantago major* el cual tuvo un 3.4% de gastrolesividad. Al aplicarse la prueba estadística de Kruskal-Wallis se evidenció que no existía diferencia significativa entre el nivel de protección gástrica entre el grupo omeprazol y el grupo *Plantago major*.

Palabras clave: Ketorolaco, omeprazol, extracto alcohólico de *Plantago major*.

Summary

The main objective of this study was to show that the gastroprotective activity of the alcoholic extract of *Plantago major*, facing the gastrolesive action of ketorolac stomathologycal administered at therapeutic doses has efficacy equal to or superior to that of omeprazole. It was conducted in 30 albino rats, which were divided into three groups of 10 animals each. The ketorolac group received a daily dose of 15mg/kg weight, ketorolac + omeprazole group, received 15mg/kg of ketorolac plus 1 mg/kg of omeprazole and ketorolac group + alcoholic extract of *Plantago major*, ketorolac received 15mg/kg, 500mg/kg addition of alcoholic extract *Plantago major*, for the three groups was performed for three days. The gastrolesive activity evaluation of ketorolac and gastroprotective activity of omeprazole and *Plantago major* alcoholic extract was performed by counting lesions in the stomachs of rats subjected to the extraction of the stomach, after three days of administration of drugs. Stomachs the ketorolac group had a total lesion extent, which is taken as 100% (in number, is a total of 60 lesions in 10 stomachs) for research. Stomachs the ketorolac + omeprazole group had gastrolesivity percentage of 5% versus ketorolac group + alcoholic extract of *Plantago major* which had a 3.4% of gastrolesivity. When applying the statistical test of Kruskal-Wallis test showed that there was no significant difference between the level of gastric protection between the omeprazole group and the group *Plantago major*.

Keywords: ketorolac, omeprazole, alcoholic extract of *Plantago major*.

Referencias bibliográficas

1. Dávalos J, Bustamante Z. Evaluación de la actividad gastroprotectora de los extractos de llantén (*Plantago major*). BIOFARBO 2008; 16: 36-41.
2. Lagarto P A, Tillán C, Vega R, Cabrera G Y. Toxicidad aguda oral de extractos hidroalcohólicos de plantas medicinales. Rev Cubana Plant Med 1999; 1(4): 26-8.
3. Escuela Andaluza de Salud Pública. Antiinflamatorios no esteroideos y gastroprotección. Bol Ter ANDAL 2005; 21(3).
4. Sabag V, Dávalos J, Zabalaga S, Camacho M. Formulación de un fitomedicamento con actividad gastroprotectora partir de extractos de llantén (*Plantago major*). BIOFARBO 2010; 18(2): 44-52.
5. González P, Poza G, Vives G. Antiinflamatorios inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Alergol Inmunol Clin 2002; 17: 247-254.
6. Luize C, Cristina R, Coelho B. Antiinflamatórios Não Esteróides Inibidores da Ciclooxigenase-2 (COX-2): Aspectos Atuais. Rev Bras Anesthesiol 2002; 52: 4: 498-512.
7. Gené E, Calvet X, Morón A, Iglesias M L. Recomendaciones en la prescripción de antiinflamatorios e indicaciones de gastroprotección en urgencias. Emergencias 2009; 21: 295-300.
8. Martin TJ, Zhang Y, Buechler N, Conklin DR, Eisenach JC. Intrathecal morphine and ketorolac analgesia after surgery: comparison of spontaneous and elicited responses in rats. Pain 2005; 113: 376-385.
9. Gómez M, De Lama S, Lopez A, Manges B, Socias M, Piñeiro C. Utilización terapéutica del omeprazol. Farm Hosp 1997; 21(5): 243-256.
10. Arroyo M T, Lanas A. Estudio comparativo de los inhibidores de la bomba de protones en la hemorragia digestiva alta. Emergencias 2005; 17: 55-58.

11. Olmedo M V, Gálvez R, Vallecillo M. Comparación paralela doble ciego de dosis múltiple de ketorolaco, ketoprofeno y placebo administrados por vía oral a pacientes con dolor dental post operatorio. Rev. Soc. Esp. del Dolor 2002; 9: 23-30.
12. Granados V, Francisco J, Hong E. Relationship between pharmacokinetics and the analgesic effect of ketorolac in the rat. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1995; 272: 352-356.
13. Salvatierra G, De la Cruz R, Paulino M, Vida V, Rivera C, Cano A, Frisancho O. Hemorragia digestiva alta no variceal asociada al uso de antiinflamatorios no esteroideos en Lima Metropolitana. Rev Gastroenterol Perú 2006; 26: 13-20.
14. Blanco B, Saborío A, Garro G. Descripción anatómica, propiedades medicinales y uso de *Plantago major* (Ilantén mayor). Tecnología en Marcha 2008; 21-2: 17-24.
15. Oliveira Q, Gobira B, Guimarães C, Batista J, Barreto M, Souza M. Espécies vegetais indicadas na odontologia. Revista Brasileira de Farmacognosia 2007; 17(3): 466-476.
16. Calixto Cotos M. Plantas medicinales utilizadas en odontología (Parte I). UNMSM Kiru 2006; 3(2): 80-85.
17. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agentes. Pharmacotherapy of Gout. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, Buxton ILO, Blumenthal D, editors. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw Hill; 2006. p. 1-89.
18. Flores J, Armijo J, Mediavilla A. Farmacología humana Cuarta Edición. 2004. España.
19. Zavaleta M, Rosete A, Jiménez Torres N, Zavala C. Ketorolaco: Artículo de revisión. Medigraphic 2007; 14(1): 14-20.
20. Ministerio de Salud. Dirección general de medicamentos, insumos y drogas. Informe Técnico N°9 Ketorolaco 10mg tableta. Perú 2009.

21. Bryan C, Randolph, Marvin A, Peters. Analgesic Effectiveness of Ketorolac Compared to Meperidine in the Rat Formalin Test. *AnesthProg* 1997; 44: 11-16.
22. Oscanoa T. Seguridad de los inhibidores de la bomba de protones. *Rev. Gastroenterol. Perú* 2011; 31-1: 49-55.
23. Díaz de Rojas F. Omeprazol: Evaluación en el Tratamiento de la Úlcera Duodenal. Universidad Complutense de Madrid. España 1992.
24. Valdivia R. Gastritis y Gatropatías. *Rev. Gastroenterol. Perú* 2011; 31-1: 38-48.
25. López A M, de Andrés J, Grau F. Ketorolaco: Indicaciones terapéuticas y vías alternativas a las contempladas en la ficha farmacológica. *Rev. Soc. Esp. del Dolor* 1998; 5: 159-165.
26. Martinez Flores F. Evaluación analgésica posquirúrgica con ketorolaco vs diclofenaco vs metamizol. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Perú 2002.
27. Pinedo P, Rengifo S, Cerruti S. Plantas medicinales de la Amazonia Peruana: Estudio de su uso y cultivo. Instituto de Investigación de la Amazonía Peruana (IIAP). Iquitos 1997
28. Gómez R, Sacristan de Lama M, Lopez C, Manges B, Socias Manzano M, Piñeiro C. Utilización terapéutica del Omeprazol. *FarmHosp* 1997; 21(5): 243-256.
29. Cilleruelo P, Fernández S. Gastritis. Ulcus gástrico y duodenal. Protocolos diagnósticos-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica 2008; 10: 85-91.
30. Coreldiro C, Sacramento L, Corrêa M, Pizzolitto A, Bauab T. Análise farmacognóstica e atividade antibacteriana de extratos vegetais empregados em formulação para higiene bucal. *Rev. Bras. Cienc. Farm* 2006; 42(3): 395-404.

31. Freitas A, Costa V, Farías E, Lima M, Sousa I, Ximenes E. Atividade antiestafilocócica do *Plantago major*. Rev. Bras. Farmacogn 2007; 17(3): 466-476.
32. Aguirre P, Perez J. Manejo clínico-farmacológico del dolor dental. Revista ADM 2008; 65(1): 36-43.
33. Moreira V, López S R. Úlcera péptica. Revista Española de Enfermedades Digestivas 2004; 96(1): 81-82.
34. Frisancho O. Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos. Boletín de la Sociedad Peruana de Medicina Interna 1997; 10(3).
35. Moreira V, López S R. Alteraciones digestivas por antiinflamatorios no esteroideos. Revista Española de Enfermedades Digestivas 2004; 96(10): 32-33.
36. Centeno F. Gastropatías poco frecuentes y gastroprotección. Revista de gastroenterología de México 2011; 1(76): 38-40.
37. Huamán R, Valdez H. Utilización de medicinas tradicionales y complementarias: Llantén. Enfermería comunitaria del Perú 2004; 1(18): 4-8.
38. Martin TJ, Zhang Y, Buechler N, Conklin DR, Eisenach JC. Intrathecal morphine and ketorolac analgesia after surgery: comparison of spontaneous and elicited responses in rats. Pain 2005; 113: 376-385.
39. Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonesteoidal anti-inflammatory drugs. Am J Med 1998; 104: 413-421.
40. Akihito, Hiroshi K, Toshihiro K, Yasushi F, Kentaro T, Shinya I, Yasuhiro T, Mari M, Naotaka O, Sasaki, Kasugai. Inhibition of gastric perception of mild distention by omeprazole in volunteers. World J Gastroenterol 2012; 18(39): 5576–5580.
41. Carreño M. Efecto cicatrizante del *Plantago major* (llantén) en heridas incisas de ratones albinos. Tesis de bachiller para optar el título de Químico Farmacéutico. UNMSM. Lima 1992.

42. Vidal N, Martinez J. Antiinflamatorios no-esteroides: nuevos conceptos en su mecanismo de acción. *Fronteras en Medicina* 1997; 5(2): 62-63.
43. Meadfe E, Smith W, de Witt D. Differential inhibition of cyclooxygenase isoenzymes by aspirin and other NSAID. *J Biol Chem* 1993; 2(68): 66 70.
44. Kuramoto T, Umegak E, Kojima Y. Irsogladine, a gastroprotective drug, protects against NSAID-induced esophagitis, peptic Ulcer, and small intestinal mucosa damages in healthy subjects: a prospective randomised study of comparison with omeprazole. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; Chicago, IL, USA.
45. Neira C, Sedano E, Vilcarromero M. Técnicas microscópicas. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Perú 2002

Anexos

Preparación del extracto alcohólico



Hojas de Plantago major



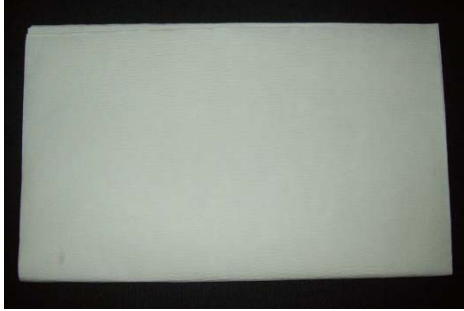
Licuado con alcohol



Restante posterior al colado



Extracto colado



Papel filtro



Embudo



Proceso de filtrado



Suero utilizado en la mezcla



Extracto alcohólico de *Plantago major*

Ejecución del proyecto



Balanza calibrada



Peso de las ratas



Cánula intraoral



Ketorolaco



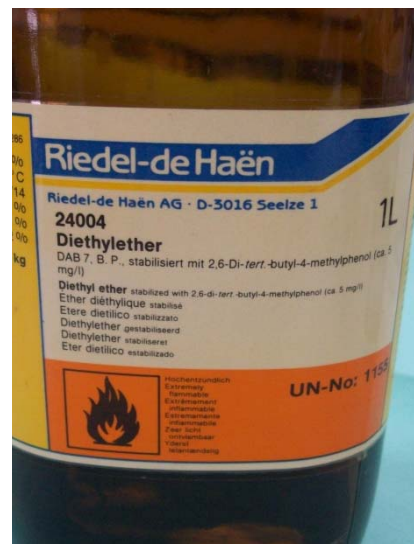
Omeprazol



Administración vía oral



Ratas en la campana de éter



Éter utilizado



Cirugía de extracción de estómago



Estómagos



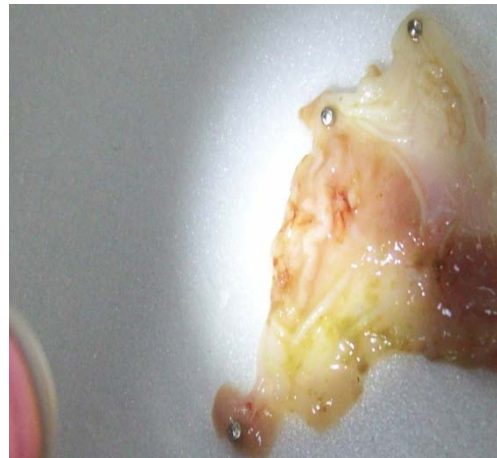
Corte a nivel de curvatura mayor



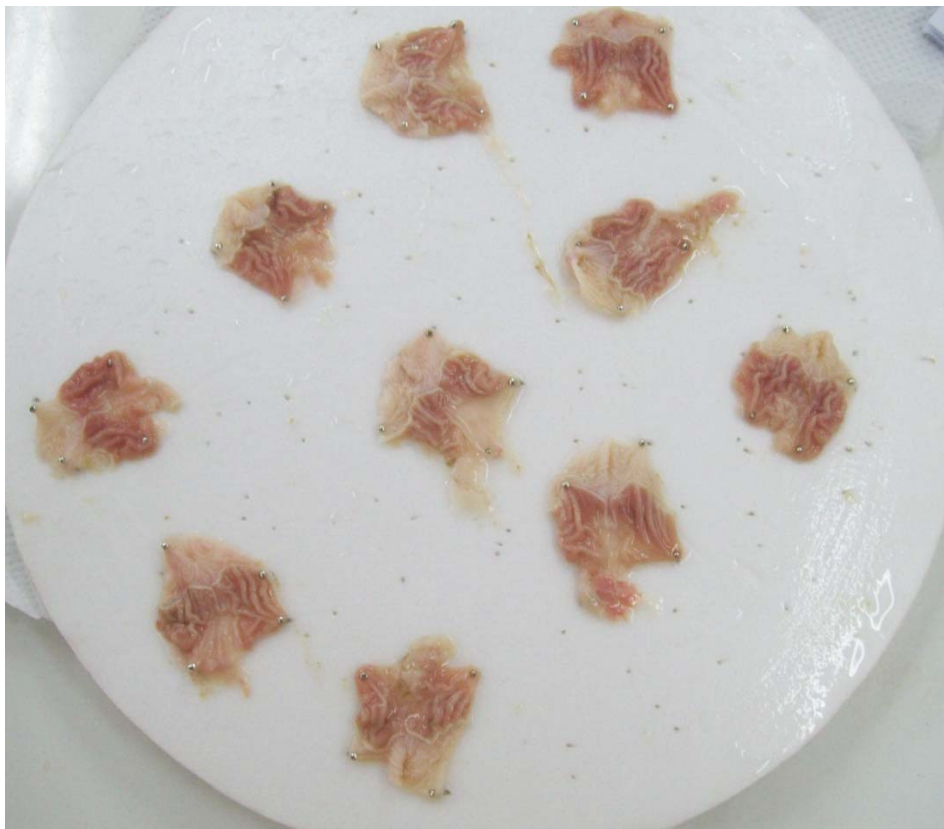
Lavado de estómagos



Estómago estirado



Alumbrado de lesión gástrica



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

CONSTANCIA N° 002-ICF y RNT – FFB – 2012

LA CURATOR DEL HERBARIO DEL INSTITUTO DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y RECURSOS NATURALES TERAPÉUTICOS DE LA FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA, DEJA CONSTANCIA QUE:

La muestra vegetal (completa), recibida del señor William Henry Chirri Trevejos, Bachiller de Odontología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, ha sido estudiada y clasificada como: *Plantago major* L. y tiene la siguiente posición taxonómica, según el sistema de Clasificación de Cronquist (1988):

DIVISIÓN: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

SUB CLASE: METHACHLAMYDEAE

ORDEN: PLANTAGINACEAE

GÉNERO: PLANTAGO

ESPECIE: *PLANTAGO major* L.

Nombre vulgar: "Llanten mayor"

Se extiende la siguiente constancia a solicitud del interesado, para fines de estudio

Lima, 31 de noviembre del 2012


MG. MARGARITA LOBATÓN ERAZO
Curator del Herbario